

T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES  
DE L'UNIVERSITE DE NANCY

pour obtenir le  
GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Igor TKATCHENKO  
Ingénieur E.N.S.C.S.

---

Première Thèse

STEREOCHIMIE DU REARRANGEMENT BENZILIQUE

1966

N° d'ordre : 66-243



## XVIII. — Réarrangements benzilique et semi-benzilique (\*\*),

II. Diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ )-cholestanedione-2,3,

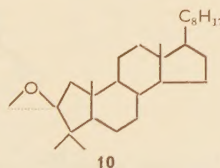
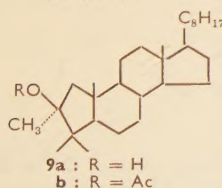
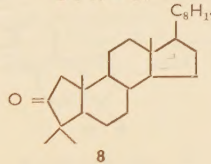
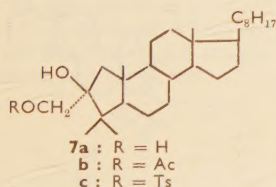
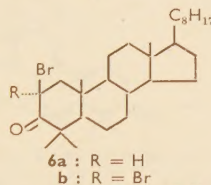
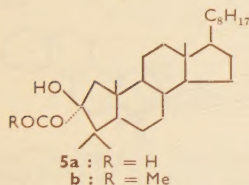
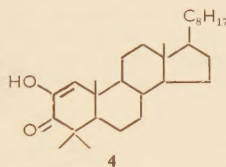
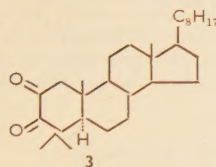
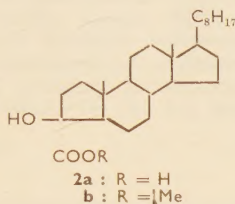
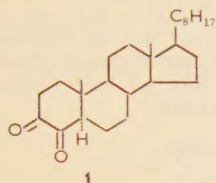
par Jacques LEVISALLES et Igor TKATCHENKO (\*\*\*).

(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, 54-Nancy.)

(Manuscrit reçu le 10.4.67.)

Le réarrangement benzilique de la diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestane-dione-2,3 **3** conduit à un seul produit, l'hydroxy-acide **5 a**. On montre que la configuration du groupe carboxyle est  $\alpha$ . La dicétone **3\***, marquée en C-3 par le carbone 14, peut être préparée par transposition pinacolique du glycol **20\***, qui provient lui-même de l'hydroxy-ester **2 b\*** marqué en C-3. La répartition de la radioactivité dans l'hydroxy-acide **5 a** montre que 94 % du réarrangement benzilique se fait par attaque du carbonyle en C-3 à travers un état de transition *quasi-chaise*, et que 6 % du réarrangement se fait par attaque du carbonyle en C-2 à travers un état de transition *quasi-bateau*.

Dans un mémoire antérieur (2), il a été montré que le réarrangement benzilique de la (5 $\alpha$ ) cholestanedione-3,4, **1**, fournit un seul hydroxy-acide **2a**, et que cette réaction se fait à travers un état de transition *chaise*. Le présent mémoire rapporte une étude analogue sur la diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestanedione-2,3, **3**.



La diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestanedione-2,3 **3** est isolée habituellement sous forme du diosphénol **4** (3,4). Par traitement alcalin de **4**, CHAUDHURY, HALSALL et JONES (3) ont obtenu un seul hydroxy-acide, **5a**, qu'avaient déjà obtenu antérieurement HANNA, SANDRIS et OURISSON (5) à partir de la dibromo-cétone **6b**. La configuration en C-2 de cet hydroxy-acide avait été attribué en utilisant la traduction stéréochimique due à GEORGIAN et KUNDU (6) et à WENDLER et TAUB (7) du mécanisme proposé initialement par INGOLD (8). Il a été prouvé dans le mémoire précédent (2) que cette traduction stéréochimique était exacte pour la (5 $\alpha$ ) cholestanedione-3,4 **1**. Le présent travail apporte des preuves stéréochimiques et radiochimiques que cette traduction doit être utilisée de façon plus nuancée dans le cas de la diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestanedione-2,3 **3**.

## Étude stéréochimique.

Le réarrangement de **3**, effectué sous azote par l'hydroxyde de baryum dans le méthylcellosolve (méthoxy-2 éthanol), fournit un produit brut, qui est estérifié au diazométhane. L'hydroxyester **5b** est unique, et fournit par hydrolyse alcaline l'hydroxyacide **5a**, dont les caractéristiques physiques sont en accord avec les données antérieures (3, 5). La réduction de **5b** par l'alumino-hydrure de lithium donne le glycol **7a**, oxydé par l'acide periodique en cétone **8** déjà connue (3, 4).

Le monotosylate **7b** du glycol **7a**, réduit par l'alumino-hydrure de lithium fournit directement l'alcool **9a**. Si on traite le monotosylate **7b** en milieu alcalin, on obtient l'époxyde **10**, que l'on peut réduire par l'alumino-hydrure de lithium en alcool **9a**. La séquence **7a**  $\rightarrow$  **7b**  $\rightarrow$  **10**  $\rightarrow$  **9a** conserve à l'hydroxyle tertiaire sa configuration initiale (2).

Déshydraté par le chlorure de thionyle dans la pyridine, l'alcool **9a** fournit un mélange de deux oléfines, que l'on sépare par chromatographie sur gel de silice imprégné de nitrate d'argent. A l'oléfine la moins abondante (38 %) est attribuée la structure **11**, en raison de son spectre IR (bandes à 3 070, 1 650 et 880 cm<sup>-1</sup>) et de son spectre de RMN (un multiplet correspondant à deux protons à 4,83 ppm). A l'oléfine la plus abondante (62 %) est attribuée la structure **12**, en raison de son spectre IR (bande à 3 020 cm<sup>-1</sup>) et de son spectre de RMN [un doublet à 1,56 ppm ( $J = 1,3$  Hz) correspondant aux 3 protons du méthyle sur double liaison couplés au proton vinylique, qui donne un quadruplet à 5,42 ppm ( $J = 1,3$  Hz)].

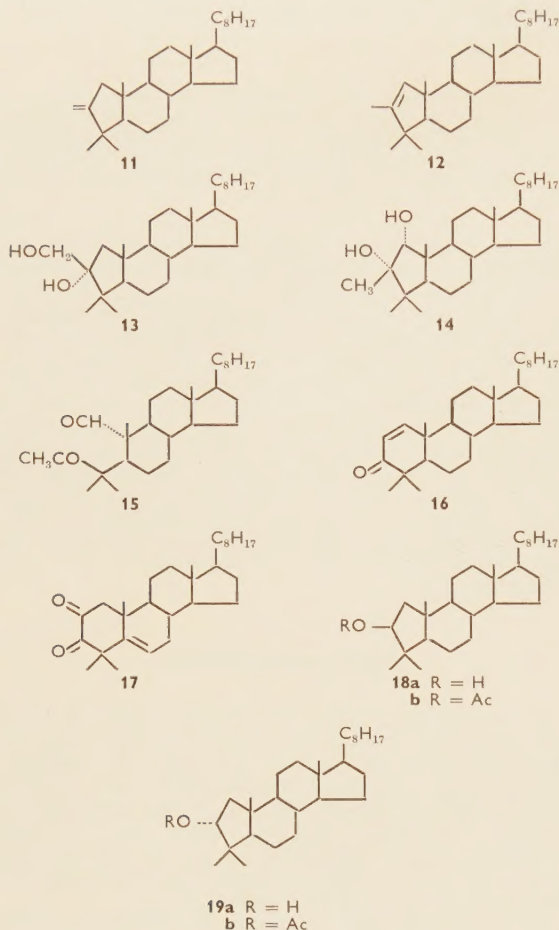
Les structures de ces deux oléfines sont corroborées par les réactions suivantes : traitée par le tétraoxyde d'osmium, l'oléfine **11** donne un glycol unique **13**, différent de **7a**, mais oxydable par l'acide periodique en cétone **8**. Les glycols **13** et **7a** diffèrent donc uniquement par la configuration en C-2. L'examen d'un modèle de **11** montre que la

(\*) Stéréochimie XVII : réf. (1).

(\*\*) Réarrangements benzilique et semi-benzilique, I : réf. (2).

(\*\*\*) Le travail présenté dans ce mémoire constitue une partie de la thèse d'Igor TKATCHENKO (Thèse, Nancy, 1966, n° 66-243) mémoire antérieur : réf. (2).

face  $\beta$ , sur laquelle se trouvent les méthyles en C-10 (axial) et C-4 $\beta$  (pseudo-axial) est beaucoup plus encombrée que la face  $\alpha$ , sur laquelle ne se trouve que le méthyle en C-4 $\alpha$  (pseudo-équatorial). Il est donc raisonnable de considérer que le tétr oxyde d'osmium attaque la face  $\alpha$  de l'oléfine **11**, en donnant le glycol **13**. Cela entraîne que le glycol épimère **7a**, qui dérive de l'hydroxy-acide **5a**, possède la configuration en C-2 indiquée.



Traitée par le tétr oxyde d'osmium, l'oléfine **12** donne un glycol unique **14**, auquel la stéréochimie indiquée est attribuée pour les mêmes raisons que ci-dessus. Par oxydation périodique, **14** donne le céto-aldéhyde **15**, dont la cyclisation alcaline fournit la cétone conjuguée **16** déjà connue (9).

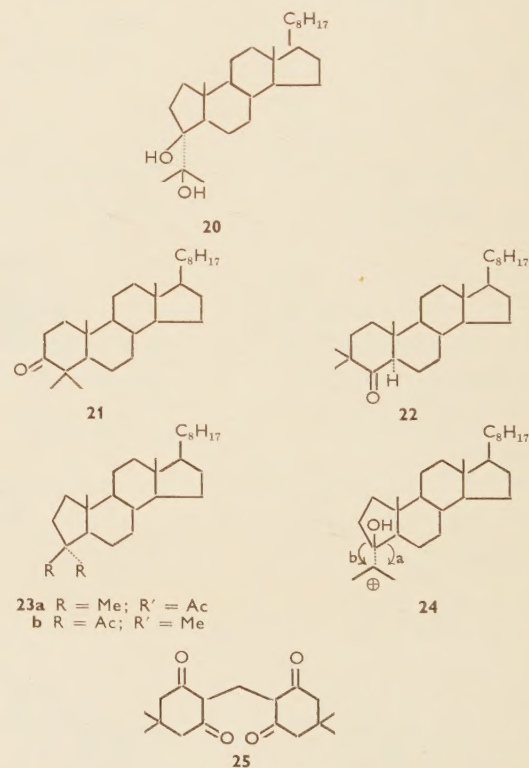
L'ensemble des résultats précédents établit donc avec une probabilité raisonnable la configuration en C-2 de l'hydroxy-acide de réarrangement **5a**. Cette configuration est également étayée par une analyse des signaux donnés en R.M.N. par les groupes méthyles en C-4 et en C-10, analyse qui fera l'objet d'un mémoire ultérieur (10). Enfin une preuve rigoureuse de cette configuration en C-2 sera donnée dans le mémoire consacré au réarrangement benzilique de la diméthyl-4,4 cholestène-5 dione-2,3 **17**(11).

#### Étude radiochimique.

La séquence réactionnelle **8**  $\rightarrow$  **9a**  $\rightarrow$  **12**  $\rightarrow$  **16**  $\rightarrow$  **3** pourrait constituer une bonne méthode de marquage de **3** en faisant réagir la cétone A-nor **8** avec l'iode de méthyl-magnésium ( $^{14}\text{C}$ ). Malheureusement la cétone

**8** ne réagit ni avec l'iode de méthyl-magnésium, ni avec le méthyl-lithium dans le THF, ni d'ailleurs avec l'acétyle de sodium en solution éthero-benzénique (12, 13). Néanmoins, l'aluminohydru de lithium réduit la cétone **8** en un mélange d'alcools **18a** (62 %) et **19a** (38 %). La solvation des organométalliques les rend probablement trop volumineux pour leur permettre d'attaquer le carbonyle en C-2 de **8**, qui est certainement assez encombré, et cela impose de trouver une autre voie de marquage pour la dicétone **3**.

Dans le mémoire précédent de la série (2), il a été montré que la (5 $\alpha$ ) cholestanedione-3,4 ( $^{14}\text{C}$  — 4) **1\*** fournit par réarrangement benzilique l'hydroxy-acide marqué **2a\***, dans lequel toute la radioactivité se trouve localisée dans le carbone C-3 du cycle (dans la limite des erreurs expérimentales). L'ester méthylique non marqué correspondant **2b**, traité par un excès d'iode de méthyl-magnésium, fournit quantitativement le glycol bitertiaire **20**. En milieu sulfurique concentré ce glycol subit une transposition pinacolique et fournit au moins trois cétones, séparées en chromatographie sur couche mince préparative. L'une d'entre elles (15 %) est la diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestanone-3 **21** déjà connue (14). Une autre (59 %) est la diméthyl-3,3 (5 $\alpha$ ) cholestanone **22**, encore inconnue. Sa structure résulte de ses propriétés spectrales (voir partie expérimentale), notamment de son spectre IR de son spectre de RMN (aucun groupement  $\text{CH}_3$  — CO) et de son dichroïsme circulaire négatif, ainsi que de son mode de formation. La troisième (25 %) est l'une ou l'autre des deux cétones épimères, **23a** et **23b** ou leur mélange. Ce point n'a pas été étudié plus avant.



On peut considérer que les deux cétones **21** et **22** proviennent d'un cation intermédiaire **24**. La migration selon *a* fournit **21**, la migration selon *b*, **22**. Si l'on examine des modèles, on constate que l'état de transition selon *a* est *quasi-bateau*, tandis que l'état de transition selon *b* est *quasi-chaise*. La prépondérance de **22** est donc bien compréhensible.

Le rendement en cétone **21** est médiocre (15 %) à la dernière étape, mais sa préparation à partir de la cholest-

tène-4-one-3 ( $^{14}\text{C}$  — 4) est aisée par l'intermédiaire de réactions à haut rendement (2). Elle est transformée avec un excellent rendement en dicétone **3** par oxydation de BARTON (4, 15). La dicétone marquée **3\*** a donc été préparée par cette voie. Comme l'hydroxy-acide **2a\*** est marqué en C-3, il en va de même du glycol **20\***. La migration selon *a* (cf. **23**) implique donc que la cétone **21\*** est marquée en C — 3; il en va de même de la dicétone marquée **3\***.

Le réarrangement benzilique de **3\*** conduit à l'hydroxy-acide **5a\***, dont l'ester méthylique **5b\*** est réduit en glycol **7a\***. L'oxydation périodique de **7a\*** donne la cétone **8\*** et de l'aldéhyde formique, converti en formaldimédone **25\***. Les radioactivités spécifiques de **7a\***, **8\*** et **25\*** sont consignées dans le tableau I.

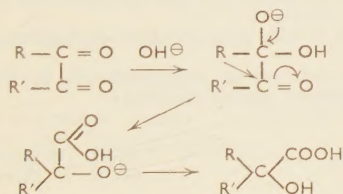
TABLEAU I

Radioactivités spécifiques et relatives des produits marqués.

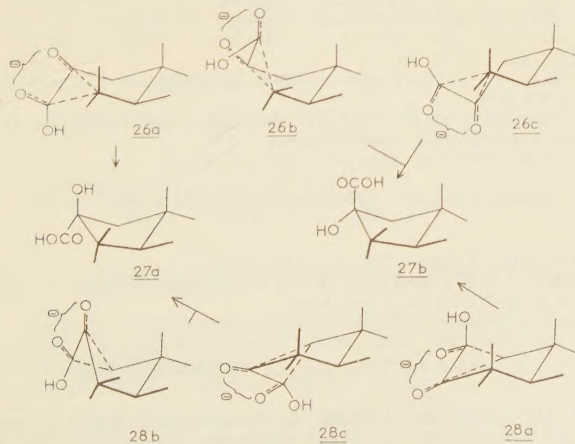
| Produits       | Formule    | Radioactivité spécifique en $\mu\text{C}/\text{mMole}$ | Radioactivité relative |
|----------------|------------|--------------------------------------------------------|------------------------|
| Glycol .....   | <b>7a*</b> | 1,30                                                   | 1                      |
| Cétone .....   | <b>8*</b>  | 0,08                                                   | 0,06                   |
| Formaldimédone | <b>25*</b> | 1,23                                                   | 0,95                   |

### Discussion.

La confrontation des résultats stéréochimiques (un seul produit **5a**, dans lequel le carboxyle possède la configuration  $\alpha$ ) et radiochimiques (le carboxyle de **5a\*** renferme 6 % de la radioactivité) indique qu'il y a deux réactions parallèles. En tenant compte du mécanisme d'INGOLD (8) :



on est amené à la conclusion que les deux groupes carbonyles en C-2 et C-3 sont attaqués par l'ion  $\text{OH}^-$ . L'attaque sur le carbonyle en C-3 conduit à un intermédiaire, qui peut se réarranger à travers des états de transition *quasi-chaise* **26a** ou *quasi-bateau* dont **26b** et **26c** sont les représentations extrêmes.



Comme les états de transition *quasi-bateau* **26b** et **26c** mènent l'un et l'autre à l'hydroxy-acide **27b**, qui est l'épimère en C-2 de l'hydroxy-acide **27a**  $\equiv$  **5a** effectivement obtenu, il n'est pas nécessaire de les prendre en considération. Par contre l'état de transition *quasi-chaise* **26a** conduit bien à l'hydroxy-acide **27a**  $\equiv$  **5a**. L'attaque en C-3 conduit donc à un produit se formant à travers un état de transition *quasi-chaise* **26a**.

L'attaque sur le carbonyle en C-2 conduit à un intermédiaire, qui peut se réarranger à travers des états de transition *quasi-chaise* **28a** ou *quasi-bateau*, dont **28b** et **28c** sont les représentations extrêmes. Comme l'état de transition *quasi-chaise* **28a** mène à l'hydroxy-acide **27b**, qui est l'épimère en C-2 de l'hydroxy-acide **27a**  $\equiv$  **5a** effectivement obtenu, il n'est pas nécessaire de le prendre en considération. Par contre les états de transitions *quasi-bateau* **28b** et **28c** conduisent l'un et l'autre à l'acide **27a**  $\equiv$  **5a**. Ce résultat est en accord avec ce que l'on sait des conformations du cycle A dans la dibromocétone **6b** (5, 16) et la monobromocétone  $2\beta$  **6a** (3, 17) : ces conformations sont *non-chaise*, intermédiaire entre des conformations analogues à **28b** et **28c**, et plus proche vraisemblablement de **28b** (17, 18). L'intermédiaire lors de l'attaque sur C-2 a probablement une conformation très voisine de celles de **6a** et **6b**.

Les résultats de ce travail mettent en évidence un fait remarquable : sur la simple vue de l'étude stéréochimique, on pourrait être tenté de penser que le schéma de GOERGIAN et KUNDU (6) et de WENDLER et TAUB (7) s'applique en toute rigueur à la dicétone **3**. L'attaque par  $\text{OH}^-$ , qui est une réaction rapide et équilibrée (19), se ferait non pas sur le carbonyle le plus dégagé (C-2), mais sur le carbonyle qui donne l'intermédiaire le plus stable (C-3), et l'intermédiaire ainsi formé se réarrangerait à travers un état de transition *quasi-chaise*.

L'étude radiochimique montre que la réalité est plus nuancée. Non seulement il y a attaque sur C-3, mais il y a aussi attaque sur C-2; l'intermédiaire formé par attaque sur C-2 possède une conformation *non-chaise*, et se réarrange à travers un état de transition *non-chaise* pour donner un produit identique chimiquement, mais non isotopiquement, au produit résultant de l'attaque sur C-3.

Ce travail a été rendu possible grâce à une bourse du C E A à l'un des auteurs (I.T.). Les auteurs tiennent à remercier M. le Professeur J. P. ADLOFF (C R N, Strasbourg-Cronenbourg), qui a aimablement mis à leur disposition ses installations de comptage, M<sup>lle</sup> A. M. HENRY et M. MUNIER (Institut de Chimie, Strasbourg), qui ont enregistré une partie des spectres et M. J. P. DECLÉ qui a aidé à la préparation des produits de départ.

### PARTIE EXPÉRIMENTALE.

La présentation des résultats spectroscopiques et le protocole usuel d'isolement sont décrits en détail dans les références 17 et 20. Les manipulations sur les produits marqués et les modalités du comptage sont décrites dans la référence 2.

### Produits non marqués.

#### Hydroxy-2 diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestène-1 one-3 **4**.

A une solution de diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestanone-3 **21** (4,14 g) dans le *t*-butanol (100 ml), on ajoute, après purge de l'appareillage à l'oxygène, une solution de *t*-butylate de potassium préparé par dissolution de potassium (1,8 g) dans le *t*-butanol (350 ml). On agite ensuite, toujours en présence d'oxygène, jusqu'à consommation de la quantité théorique d'oxygène. La solution, après acidification par l'acide acétique dilué, est extraite de la façon

habituelle et fournit le diosphénol **4** (4,6 g) que l'on recristallise dans le mélange éthanol-chlorure de méthylène.

F = 166-169 °C [Litt. (3) : F = 168 °C];

IR (CCl<sub>4</sub>) : 3 470, 1 669, 1 650 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 1 H (singulet) à 6,22 ppm.

*Méthoxycarbonyl-2α diméthyl-3,3 A-nor (5α) cholestanol-2β 5b.*

A une solution du diosphénol **4** (7,8 g) dans le méthylcellosolve (500 ml), on ajoute, après purge de l'appareillage à l'azote une suspension d'hydroxyde de baryum (10 g) dans l'eau (25 ml). Le mélange est porté à reflux sous azote pendant 18 h.

La solution est ensuite refroidie, filtrée et le filtrat concentré sous vide. Le précipité et le résidu de l'évaporation sont acidifiés et extraits à l'éther. Le produit brut (7,9 g) est estérifié par un excès de diazométhane. Le produit brut obtenu est pratiquement homogène en CCM; il est recristallisé dans l'éthanol (première fraction de cristaux : 6,2 g; deuxième fraction de cristaux : 1,1 g).

F = 114-115 °C; [α]<sub>D</sub> = + 31° (c = 0,39).

Analyse C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub> : Calc. % : C 78,20 H 11,38  
Tr. : 78,34 11,43.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 1 735 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 1 H à 3,05 ppm; 3 H à 3,75 ppm.

*Carboxy-2α diméthyl-3,3 A-nor (5α) cholestanol-2β 5a.*

On chauffe à reflux sous azote pendant 1 h une solution de l'ester **5b** (100 mg) dans le méthanol (20 ml) avec une solution d'hydroxyde de potassium dans le méthanol (5 %; 10 ml). Après acidification et extraction, on obtient l'hydroxyacide **5a** que l'on recristallise dans l'acétone.

F = 248-250 °C [Litt. (3) : F = 247-250 °C; (5) : F = 263-265 °C].

Acétate : on le prépare par traitement de l'hydroxy-acide **5a** par le chlorure d'acétyle dans la N-diméthylaniline. Le produit brut, qui est l'anhydride mixte, est chauffé à reflux pendant 3 h dans un mélange dioxanne-eau 1 : 1. Après extraction, on recristallise dans l'acétone.

F = 205-207 °C.

Analyse C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub> : Calc. % : C 76,18 H 10,72  
Tr. : 76,44 10,69.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 3 540, 3 400-2 500, 1 745, 1 718, 1 238 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 3 H à 1,99 ppm.

*Hydroxyméthyl-2α diméthyl-3,3 A-nor (5α) cholestanol-2β 7a.*

On ajoute une solution de l'ester **5b** (4 g) dans l'éther anhydre (100 ml) à une suspension d'aluminohydrure de lithium (600 mg) dans l'éther anhydre (50 ml). On chauffe à reflux 1 h, puis traite de la façon habituelle. On obtient le diol **7a** (3,7 g) qui est recristallisé dans l'éthanol.

F = 149-152 °C; [α]<sub>D</sub> = + 18° (c = 0,33).

Analyse C<sub>29</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub> : Calc. % : C 80,49 H 12,11  
Tr. : 80,36 12,12.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 3 640 et 3 580 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 2 H (OH) à 2,15 ppm, 2 H (système AB) à 3,58 et 3,63 ppm (J = 12 Hz).

Monoacétate **7c** : on l'obtient par action de l'anhydride acétique dans la pyridine à température ordinaire. On le recristallise dans l'éthanol.

F = 103-105 °C; [α]<sub>D</sub> = + 19° (c = 0,22).

Analyse C<sub>31</sub>H<sub>54</sub>O<sub>3</sub> : Calc. % : C 78,42 H 11,47  
Tr. : 78,41 11,31.

RMN : 3 H à 2,06 ppm; 2 H à 4,03 ppm.

Diacétate : on l'obtient par traitement du diol **7a** par le chlorure d'acétyle dans la N-diméthylaniline et recristallisation dans l'éthanol.

F = 106-108 °C; [α]<sub>D</sub> = + 6° (c = 0,49).

IR (CCl<sub>4</sub>) : 1 745, 1 240 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 3 H à 1,97 ppm, 3 H à 2 ppm, 2 H (système AB) à 4,35 et 4,65 ppm (J = 12 Hz).

Analyse C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>O<sub>4</sub> : Calc. % : C 76,69 H 10,92  
Tr. : 75,61 11,04.

Monotosylate **7b** : on l'obtient par traitement du diol **7a** par le chlorure de tosylo dans la pyridine et recristallisation dans l'éthanol.

F = 149,5-151 °C; [α]<sub>D</sub> = + 19° (c = 0,33).

Analyse C<sub>36</sub>H<sub>58</sub>O<sub>4</sub>S : Calc. % : C 73,68 H 9,96  
Tr. : 73,78 9,92.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 3 610, 1 370, 1 185 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 3 H à 2,46 ppm, 2 H à 3,89 ppm.

*Diméthyl-3,3 A-nor (5α) cholestanone-2 8.*

1) A une solution du glycol **7a** (3,5 g) dans l'éthanol (100 ml), on ajoute une solution d'acide métaperiodique (4 g) dans l'eau (5 ml). On agite 15 mn; on traite ensuite de la façon habituelle. Le produit brut (3,1 g) est recristallisé dans le mélange éthanol-eau. On obtient la cétone **8** :

F = 129-130 °C; [Litt. (5) : F = 131 °C].

IR (CCl<sub>4</sub>) : 1 745 cm<sup>-1</sup>.

2) A une solution du glycol **13** (35 mg) dans l'éthanol (5 ml), on ajoute une solution d'acide métaperiodique (35 mg) dans l'eau (1 ml). On agite pendant 30 mn, puis extrait de la façon habituelle. On obtient ainsi l'A-nor cétone **8**, caractérisée par son point de fusion (F = 128-130 °C) son point de fusion de mélange (F = 127-129 °C) et son spectre IR.

*Diméthyl-3,3 A-nor (5α) cholestanols-2 18a et 19a.*

On agite pendant 6 h à température ordinaire une suspension de cétone **8** (250 mg) et d'aluminohydrure de lithium (150 mg) dans l'éther anhydre (10 ml). Après isolement de la façon habituelle, on fractionne le produit brut (300 mg) par CCM préparative avec éluions répétées (3 fois). On obtient ainsi l'alcool **18a** (130 mg) et l'alcool **19a** (80 mg), que l'on recristallise dans l'éthanol :

*Diméthyl-3,3 A-nor (5α) cholestanol 2β 18a.*

F = 119-120,5 °C; [α]<sub>D</sub> = + 24° (c = 0,35).

Analyse C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O : Calc. % : C 83,51 H 12,52  
Tr. : 83,02 12,72.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 3 641 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 1 H à 3,92 ppm (doublet de doublets; J<sub>1</sub> = 3,5 Hz, J<sub>2</sub> = 5,4 Hz).

Acétate **18b** : on l'obtient par acétylation pyridinique de **18a** et on le recristallise dans l'éthanol.

F = 130-133 °C; [α]<sub>D</sub> = + 7,5° (c = 0,23).

Analyse C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub> : Calc. % : C 81,02 H 11,79  
Tr. : 80,60 11,56.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 1 745, 1 732 et 1 250 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 3 H à 1,95 ppm; 1 H à 4,88 ppm (doublet de doublets J<sub>1</sub> = 3,1 Hz, J<sub>2</sub> = 5,4 Hz).

*Diméthyl-3,3 A-nor (5α) cholestanol-2α 19a.*

F = 147-149 °C; [α]<sub>D</sub> = + 11° (c = 0,19)

Analyse C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O : Calc. % : C 83,51 H 12,52  
Tr. : 83,62 12,54.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 3 636 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 1 H à 4,04 ppm (doublet de doublets; J<sub>1</sub> = 6,7 Hz; J<sub>2</sub> = 9,8 Hz).

Acétate **19b** : on l'obtient par acétylation pyridinique de **19a** et on le recristallise dans l'éthanol.

F = 98,5-100 °C; [α]<sub>D</sub> = + 18° (c = 0,22).

Analyse C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub> : Calc. % : C 81,02 H 11,79  
Tr. : 81,31 11,69.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 1 740, 1 735 et 1 250 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 3 H à 1,95 ppm et 1 H à 4,95 ppm (doublet de doublets J<sub>1</sub> = 7,1 Hz; J<sub>2</sub> = 9,8 Hz).

*Triméthyl-2α, 3,3 A-nor (5α) cholestanol-2β 9a.*

1) On ajoute une solution de monotosylate **7b** (1 g) dans l'éther anhydre (50 ml) à une suspension d'aluminohydrure de

lithium (300 mg) dans l'éther anhydre (10 ml). On chauffe à reflux 2 h. Après le traitement habituel, on obtient l'alcool **9 a** que l'on recrystallise dans l'éthanol.

F = 94-95 °C;  $[\alpha]_D = +68^\circ$  ( $c = 0,44$ ).

Analyse  $C_{29}H_{52}O$ , 1/2  $C_2H_6O$ :

Calc. %: C 82,02 H 12,52  
Tr. : 82,07 12,18.

IR ( $CCl_4$ ): 3 625  $cm^{-1}$ .

RMN: 3 H à 1,24 ppm.

Acétate **9 b**: on l'obtient par traitement de l'alcool **9 a** par le chlorure d'acétyle dans la N-diméthylaniline et recrystallisation dans l'éthanol.

F = 102-104 °C;  $[\alpha]_D = +17^\circ$  ( $c = 0,3$ ).

Analyse  $C_{31}H_{54}O_2$ : Calc. %: C 81,16 H 11,87  
Tr. : 80,87 11,62.

IR ( $CCl_4$ ): 1 730, 1 170  $cm^{-1}$ .

RMN: 3 H à 1,48 ppm, 3 H à 1,89 ppm.

2) On ajoute une solution de la cétone **8** (250 mg) dans l'éther anhydre (10 ml) à un excès d'une solution de méthyllithium préparé par dissolution de lithium (250 mg) dans une solution d'iode de méthyle (1,5 ml) dans l'éther anhydre (15 ml). On chauffe à reflux 1 h; un examen en CCM indique que la réaction ne s'est pas effectuée. On poursuit le reflux pendant 24 h. L'extraction habituelle redonne le produit de départ (F = 128-129 °C).

3) On ajoute une solution de l'époxyde **10** (100 mg) dans l'éther anhydre (15 ml) à une suspension d'aluminohydrure de lithium (25 mg) dans l'éther anhydre (5 ml). On chauffe à reflux 2 h et après traitement habituel, on obtient l'alcool **9 a** que l'on caractérise par son point de fusion et son spectre IR.

Époxy-2 $\beta$ , 3 $\beta$  abeo **4** (3:2) diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestane **10**.  
(Époxyde  $\beta$  du méthylène-2 diméthyl-3,3 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestane **11**).

On ajoute une solution de tosylate **7 b** (150 mg) dans le *t*-butanol (5 ml) à une solution de *t*-butylate de potassium (10 ml). On agite 10 mn à la température ordinaire puis extrait de la façon habituelle. Le produit brut (93 mg) est l'époxyde **10** qui est recrystallisé dans l'éthanol.

F = 121-122 °C;  $[\alpha]_D = +39^\circ$  ( $c = 0,25$ ).

Analyse  $C_{29}H_{50}O$ : Calc. %: C 83,99 H 12,15  
Tr. : 83,81 12,07.

IR ( $CCl_4$ ): 3 027, 940, 925  $cm^{-1}$ .

RMN: 2 H à 2,5 ppm.

Méthylène-2 diméthyl-3,3 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestane **11**.

On ajoute une solution de l'alcool **9 a** (500 mg) dans la pyridine (10 ml) à un mélange de pyridine (5 ml) et de chlorure de thionyle (1,5 ml) refroidi dans la glace. Après 30 mn d'agitation et extraction de la manière habituelle, on obtient une huile (520 mg) qu'on chromatographie sur gel de silice imprégné de 10 % en poids de nitrate d'argent. Le mélange éther de pétrole-benzène 98-2 élue l'hydrocarbure **11** (180 mg, 27 %), qui est recrystallisé dans l'acétone.

F = 128 °C;  $[\alpha]_D = +51^\circ$  ( $c = 0,18$ ).

Analyse  $C_{29}H_{50}$ : Calc. %: C 87,36 H 12,64  
Tr. : 87,14 12,76.

IR ( $CCl_4$ ): 3 070, 1 650, 880  $cm^{-1}$ .

RMN: 2 H à 4,83 ppm (multiplet).

Méthyl-2 diméthyl-3,3 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestène-1 **12**.

Lors de la chromatographie précédente, le mélange éther de pétrole benzène 95-5 élue l'hydrocarbure **12** (310 mg) qu'on recrystallise dans l'acétone.

F = 79-80 °C;  $[\alpha]_D = +52^\circ$  ( $c = 0,41$ ).

Analyse  $C_{29}H_{50}$ : Calc. %: C 87,36 H 12,64  
Tr. : 87,15 12,74.

IR ( $CCl_4$ ): 3 020  $cm^{-1}$ .

RMN: 3 H à 1,56 ppm (doublet, J = 1,3 Hz), 1 H à 5,42 ppm (doublet, J = 1,3 Hz).

Hydroxyméthyl-2  $\beta$  diméthyl-3,3 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\alpha$  **13**.

A une solution de l'oléfine **11** (185 mg) dans l'éther anhydre (10 ml) on ajoute de la pyridine (1 ml) et une solution de tétraoxyde d'osmium (200 mg) dans l'éther anhydre (10 ml). On laisse au repos 72 h, puis détruit l'ester osmique en faisant barboter un courant d' $H_2S$ . Après traitement habituel, on obtient le diol **13** qu'on sépare de l'oléfine de départ **11**. On le recrystallise ensuite dans l'éthanol.

F = 157,5-159,5 °C (en mélange avec le diol **7 a**, F = 140-143 °C);  $[\alpha]_D = +19^\circ$  ( $c = 0,15$ ).

Analyse  $C_{29}H_{50}O_2$ : Calc. %: C 80,49 H 12,11  
Tr. : 80,60 12,13.

IR ( $CCl_4$ ): 3 650, 3 580  $cm^{-1}$ .

RMN: 2 H (système AB) à 3,55 et 3,89 ppm (J = 11 Hz).

Triméthyl-2 $\beta$ ,3,3 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanediol-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$  **14**.

A une solution de l'oléfine **12** (470 mg) dans l'éther anhydre (10 ml) on ajoute de la pyridine (1 ml) et une solution de tétraoxyde d'osmium (500 mg) dans l'éther anhydre (10 ml). On laisse au repos 48 h, puis détruit l'ester osmique en faisant barboter un courant d' $H_2S$ . Après traitement habituel, on obtient le diol **14** qu'on recrystallise dans l'éthanol.

F = 192-193 °C;  $[\alpha]_D = +42^\circ$  ( $c = 0,27$ ).

Analyse  $C_{29}H_{52}O_2$ : Calc. %: C 80,49 H 12,11  
Tr. : 80,30 11,96.

IR ( $CCl_4$ ): 3 625, 3 511  $cm^{-1}$ .

RMN: 3 H à 1,33 ppm, 1 H à 2,55 ppm.

Céto-3 séco-1: 2 diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestanal-1 **15**.

A une solution du diol **14** (105 mg) dans l'éthanol (5 ml), on ajoute une solution d'acide métaperiodique (100 mg) dans l'eau (2 ml). Après 10 mn d'agitation, on ajoute de l'eau (100 ml) puis extrait de la façon habituelle. Le céto-aldéhyde **15** est recrystallisé dans l'éthanol.

F = 80-82 °C.

Analyse  $C_{29}H_{50}O_2$ : Calc. %: C 80,87 H 11,70  
Tr. : 80,65 11,89.

IR ( $CCl_4$ ): 2 790, 2 680, 1 720, 1 710  $cm^{-1}$ .

Diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestène-1 one-3 **16**.

A une solution du céto-aldéhyde **15** (70 mg) dans l'éthanol (5 ml), on ajoute une solution éthanolique d'hydroxyde de potassium (5 %; 3 ml). On chauffe à reflux sous azote pendant 1 h. Après refroidissement, on ajoute de l'eau, puis extrait de la façon habituelle. La CCM préparative du mélange brut de la réaction livre la cétone **16** (45 mg) qu'on recrystallise dans l'éthanol, et que l'on identifie par son point de fusion (F = 90-91 °C), son point de fusion de mélange (F = 90-91 °C), son spectre IR et son dichroïsme circulaire.

Hydroxy-isopropyl-3 $\alpha$  A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-3 $\beta$  **20**.

On verse une solution de l'hydroxyester **2 b** (210 mg) dans l'éther anhydre (5 ml) à un excès d'une solution d'iodure de méthylmagnésium dans l'éther. On laisse 20 h à la température ordinaire puis traite de la manière habituelle. On obtient le diol **20** (260 mg) qu'on recrystallise dans le mélange eau-éthanol.

F = 130-132 °C.

Analyse  $C_{30}H_{52}O_2$ : Calc. %: C 80,49 H 12,11  
Tr. : 80,59 11,88.

IR ( $CCl_4$ ): 3 635, 3 580  $cm^{-1}$ .

RMN: 6 H à 1,16 ppm.

Diméthyl-3,3 (5 $\alpha$ ) cholestanone-4 **22**  
et diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestanone-3 **21**.

On chauffe, avec agitation, à 80 °C, une suspension du diol **20** (100 mg) dans une solution d'acide sulfurique 18 N. Après 10 mn, on ajoute de l'eau puis on extrait de la manière habituelle. Le mélange brut (87 mg) est séparé par CCM et livre une fraction non définie (22 mg, 25 %), puis les cétones **22** (52 mg, 59 %) et **21** (13 mg, 15 %) qu'on recrystallise dans l'éthanol.

Cétone **22**: F = 147-150 °C;  $[\alpha]_D = 0^\circ$  ( $c = 0,35$ ).

Analyse  $C_{29}H_{50}O$ : Calc. %: C 83,99 H 12,15  
Tr. : 83,70 11,95.

IR ( $CCl_4$ ): 1 710  $cm^{-1}$ .

RMN: 3 H à 0,91 ppm, 3 H à 1,12 ppm.

Dichroïsme circulaire (dans le dioxanne);

( $c = 0,12$ ): 0 (330); — 2,18 (311), épaulement; — 3,52 (303) minimum ( $\Gamma = 39$ ), — 3,46 (294); — 0,1 (245), fin de courbe. La cétone **21** est identifiée par son point de fusion (F = 100-102 °C), son point de fusion de mélange (F = 100-103 °C) et son dichroïsme circulaire.

### Produits marqués.

Hydroxy-2 diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestène-1 one-3 ( $^{14}C$ -3) **4\***.

On « dilue » la diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestanone-3 ( $^{14}C$ -3) **21\*** (11 mg) préparée à partir du carboxy-3 $\alpha$  A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-3 $\beta$  ( $^{14}C$ -4) **2a\*** par de la diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestanone-3 **21** (99 mg).

A la solution de cette cétone **21\*** (110 mg) dans le *t*-butanol (15 ml), on ajoute, après purge de l'appareillage à l'oxygène, une solution de *t*-butylate de potassium dans le *t*-butanol, préparé par dissolution de potassium (200 mg) dans le *t*-butanol (15 ml). On agite ensuite jusqu'à consommation de la quantité théorique d'oxygène. Après le traitement habituel, on obtient le diosphénol **4\*** (120 mg).

Réarrangement benzilique du diosphénol **4\***.

1) On dissout le produit précédent (120 mg) dans le méthylcellosolve redistillé (60 ml) et ajoute une suspension d'hydroxyde de baryum (250 mg) dans l'eau (5 ml). On chauffe à reflux sous azote pendant 18 h. On traite ensuite de la façon habituelle puis estérifie le produit brut **5 a\*** par un excès d'une solution de diazométhane dans l'éther.

2) Le produit brut de l'estérification **5 b\*** (142 mg) est dissous dans l'éther anhydre (50 ml). Cette solution est ajoutée à une suspension d'aluminohydrure de lithium (100 mg) dans l'éther anhy-

dre (10 ml). On chauffe à reflux 1 h puis traite de la façon habituelle.

Le produit brut (139 mg) est purifié par CCM préparative ce qui mène au diol marqué **7 a\*** qu'on recrystallise dans le mélange eau-éthanol.

Activité spécifique du diol **7 a\***: 1,3  $\mu C/mMole$ ; des eaux-mères: 1,0  $\mu C/mMole$ .

### Coupure du glycol.

Elle est effectuée comme précédemment (cf. 2). Le diol **7 a\*** (33 mg) fournit par oxydation périodique l'A-nor cétone **8\*** (31 mg) et de la formaldimédone **25\*** (11 mg) qu'on recrystallise.

Activité spécifique de l'A-nor cétone **8\***: 0,08  $\mu C/mMole$ ; de la formaldimédone **25\***: 1,23  $\mu C/mMole$ .

### BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 1649.
- (2) J. LEVISALLES et I. TKATCHENKO, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 1287.
- (3) R. G. CHAUDHRY, T. G. HALSALL et E. R. H. JONES, *J. chem. Soc.*, 1961, p. 2725.
- (4) R. HANNA et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1961, p. 1945.
- (5) R. HANNA, C. SANDRIS et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1959, p. 1454.
- (6) V. GEORGIAN et N. KUNDU, *Chem. and Ind.*, 1958, p. 1322; *Tetrahedron*, 1963, **19**, 1037.
- (7) N. L. WENDLER et D. TAUB, *Chem. and Ind.*, 1958, p. 415; — N. L. WENDLER, D. TAUB et R. P. GRAEBER, *Tetrahedron*, 1959, **7**, 173.
- (8) C. K. INGOLD, *Ann. Rep. Progr. Chem.*, 1928, **25**, 124.
- (9) H. MUHLE et C. TAMM, *Helv. chim. Acta*, 1963, **46**, 268.
- (10) J. ALAIS, J. LEVISALLES et I. TKATCHENKO, en préparation.
- (11) J. ALAIS et J. LEVISALLES, en préparation.
- (12) H. E. STAVELY, *J. amer. chem. Soc.*, 1939, **61**, 79.
- (13) A. M. GIROUD, A. RASSAT, P. WITZ et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 3240.
- (14) Y. MAZUR et F. SONDHEIMER, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, p. 5220.
- (15) E. J. BAILEY, D. H. R. BARTON, J. ELKS et J. F. TEMPLETON, *J. chem. Soc.*, 1962, p. 1578.
- (16) H. P. SIGG et C. TAMM, *Helv. chim. Acta*, 1960, **43**, 1402.
- (17) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.
- (18) R. J. ABRAHAM et J. S. E. HOLKER, *J. chem. Soc.*, 1963, p. 806.
- (19) I. ROBERTS et H. C. UREY, *J. amer. chem. Soc.*, 1938, **60**, 880.
- (20) J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 1866.

---

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*  
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 3<sup>e</sup> trimestre 1967.  
Masson et C<sup>ie</sup> éditeurs, Paris.

---



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41555020\\_0028](https://archive.org/details/IA41555020_0028)

## N° 558. — Stéréochimie (\*).

## XIX. — Réarrangements benzilique et semi-benzilique (\*\*),

III. (5 $\alpha$ ) cholestanedione-2,3,

par Jacques LEVISALLES et Igor TKATCHENKO (\*\*\*).

(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, 54-Nancy.)

(Manuscrit reçu le 10.4.67.)

Le réarrangement benzilique de la (5 $\alpha$ ) cholestanedione-2,3, **3**, conduit à deux hydroxy-acides, **6a** (85 %) et **8a** (15 %), dont les configurations en C-2 sont établies avec une certitude raisonnable. On montre que la réaction passe nécessairement par l'intermédiaire de la dicétone **3**, même lorsque le substrat est le diosphénol **4** ou le diosphénol **5**.

L'étude radiochimique, effectuée sur la (5 $\alpha$ ) cholestanedione-2,3 (<sup>14</sup>C)-2, **3\*** indique que 25 % des molécules de **3\*** sont attaquées en C-2, et 75 % sont attaquées en C-3. Après l'attaque en C-2, la réaction évolue selon deux états de transition, l'un *quasi-chaise* (52 %), l'autre *quasi-bateau* (48 %). Après l'attaque en C-3, la réaction évolue selon deux états de transition, l'un *quasi-chaise* (99 %), l'autre *quasi-bateau* (1 %). Ces résultats sont comparés avec les études antérieures (1, 2).

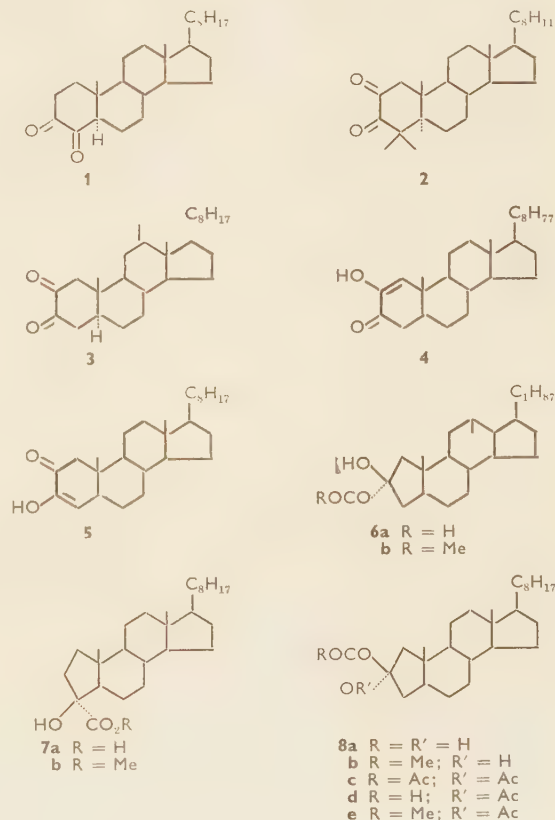
Dans les mémoires antérieurs de la série (1, 2) il a été montré que le réarrangement benzilique de la (5 $\alpha$ ) cholestanedione-3,4, **1** et de la diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestanedione-2,3 **2** conduit dans chaque cas à un hydroxy-acide unique. Ces hydroxy-acides résultent d'une attaque initiale de l'ion hydroxyde sur le carbonyle en C-3, ce qui conduit à des intermédiaires peu encombrés. Dans tous les cas, que l'attaque se fasse exclusivement en C-3 (dans le cas de **1**) ou qu'elle se fasse en C-3 de façon prépondérante (94 % dans le cas de **2**), la transposition de l'intermédiaire se fait à travers un état de transition unique, et est donc stéréospécifique. Les résultats du présent mémoire, sur le réarrangement benzilique de la (5 $\alpha$ ) cholestanedione-2,3, **3**, mettront en évidence le fait que la situation peut être plus compliquée.

formules **4** et **5** étant réservées à la désignation des diosphénols individuels.

Le mélange de **4** et de **5** (contenant éventuellement **3**) peut être obtenu de plusieurs façons sous forme d'un mélange fondant à 130-132 °C. C'est ce mélange qui a été d'abord étudié dans le présent travail. Il a été préparé selon la méthode de BAILEY et al. (5), par oxydation de la (5 $\alpha$ ) cholestanone-3 par l'oxygène en milieu alcalin.

## Étude préliminaire du réarrangement.

La dicétone **3** est isolée sous forme de l'un ou l'autre des deux diosphénols tautomères, **4** et **5** (3) ou de leur mélange (3, 5), selon le milieu utilisé pour la précipitation et la cristallisation du produit. Néanmoins il est clair, qu'en solution les trois espèces doivent former un système à l'équilibre **4**  $\rightleftharpoons$  **3**  $\rightleftharpoons$  **5**, car la présence de **3** est nécessaire pour passer de **4** à **5** ou *vice versa*. En milieu alcalin cet équilibre doit s'établir très rapidement, puisqu'il s'agit d'une prototropie. En fait, NACE et INABA (6), qui ont étudié le réarrangement des deux diosphénols **4** et **5** pris isolément, n'ont trouvé aucune différence dans les produits de la réaction : ils isolent un hydroxy-acide unique, auquel est attribuée la structure **6a**, par extension de la traduction stéréochimique, par WENDLER et TAUB (7) et par GEORGIAN et KUNDU (8), du mécanisme d'INGOLD (9). Le même hydroxy-acide **6a** a été isolé comme sous-produit par BAILEY, BARTON, ELKS et TEMPLETON (5), au cours de leur étude sur l'oxydation des cétones par l'oxygène en milieu alcalin. NACE et NELANDER (10), qui ont étudié le réarrangement d'analogues des diosphénols **4** et **5** en série prégnanique, ne signalent également qu'un seul hydroxy-acide analogue à **6a**. L'ensemble de ces données établit donc que l'on a bien un système à l'équilibre. Dans la suite de l'exposé, la formule **3** sera employée pour désigner le mélange à l'équilibre **4**  $\rightleftharpoons$  **3**  $\rightleftharpoons$  **5**, les



(\*) Stéréochimie XVIII: mémoire précédent, réf. (1).

(\*\*) Réarrangements benzilique et semi-benzilique, II: mémoire précédent, réf. (1).

(\*\*\*) Le travail présenté dans ce mémoire constitue une partie de la thèse d'Igor TKATCHENKO (Nancy, 1966, n° 66-243); mémoires antérieurs, réf. (1 et 2).

Le réarrangement benzilique, effectué sous azote par l'hydroxyde de baryum dans le mélange eau-méthylcellosolve (méthoxy-2 éthanol), conduit à un produit brut, qui est estérifié au diazométhane. La chromatographie sur gel de silice permet d'isoler trois hydroxy-esters. Le

moins polaire (5 %) est l'hydroxy-ester **7** déjà connu (2, 11), qui résulte du réarrangement de la dicétone **1** (\*).

Le produit de polarité intermédiaire (80 %) correspond par ses caractéristiques (*cf.* partie expérimentale) à l'ester décrit par NACE et INABA (6) et par BAILEY *et al.* (5). Son hydrolyse alcaline conduit à l'hydroxy-acide, également décrit par les mêmes auteurs (5, 6), et auquel a été attribuée la structure **6a**.

Le plus polaire des hydroxy-esters (15 %) donne par hydrolyse alcaline un hydroxy-acide, auquel on est amené à attribuer la structure **8a**.

Le fait que les hydroxy-esters **6b** et **8b** sont épimères en C-2 est prouvé de la façon suivante. Réduit par l'alumino-hydrure de lithium, l'ester **6b** donne le glycol **9a**, déjà décrit par BAILEY *et al.* (5) et oxydable par l'acide periodique en cétone **10** déjà connue (12). Réduit par l'alumino-hydrure de lithium, l'ester **8b** donne le glycol **11a**, oxydable par l'acide periodique en cétone **10** déjà connue (12). Les glycols **9a** et **11a** sont donc épimères en C-2, et par récurrence, les hydroxy-esters **6b** et **8b** le sont également, comme par conséquent les hydroxy-acides **6a** et **8a**.

Avant d'examiner plus avant la stéréochimie des hydroxy-acides **6a** et **8a**, et de leurs dérivés, il convient de répondre à deux questions :

a) Existe-t-il un équilibre entre les deux hydroxy-acides **6a** et **8a** ?

b) La formation des deux hydroxy-acides **6a** et **8a** dépend-elle de la nature du produit de départ (diosphénol **4** ou diosphénol **5** ou mélange), du solvant ou de la base utilisée ?

Pour répondre à la première question, on a chauffé à reflux pendant 100 h (au lieu de 24 h) chaque hydroxy-acide **6a** et **8a**, pris séparément avec de l'hydroxyde de baryum dans le mélange eau-méthylcellosolve. Le produit brut, après estérification au diazométhane, a été examiné en chromatographie en couche mince (CCM) avec éluions répétées. On n'a pu déceler aucune apparition d'hydroxy-ester épimère. On peut donc rejeter, dans le cas présent, l'hypothèse d'un équilibre en milieu alcalin entre **6a** et **8a**. Cette vérification était nécessaire, car de tels équilibres ont été mis en évidence dans des cas analogues (13, 14).

Pour répondre à la deuxième question, on a varié les conditions expérimentales en utilisant les systèmes suivants :

|                      |                     |
|----------------------|---------------------|
| méthylcellosolve-eau | hydroxyde de baryum |
| —                    | potassium           |
| —                    | lithium             |
| éthanol-eau          | —                   |
| —                    | baryum              |
| —                    | potassium           |

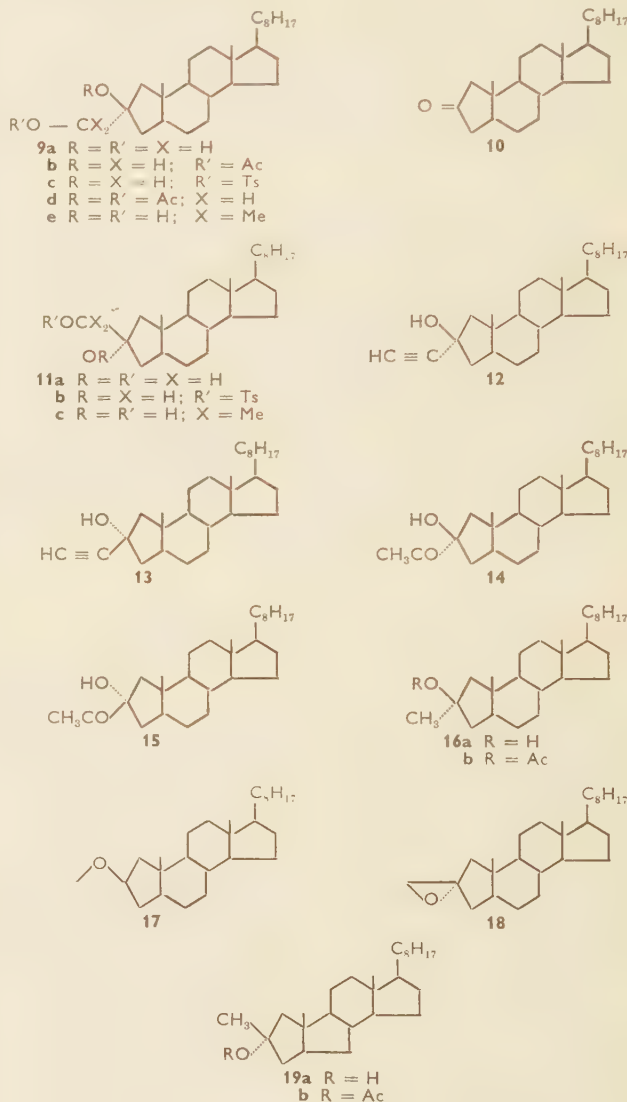
Dans ces expériences, les diosphénols purs **4** et **5** pris séparément ont été employés. Lorsque l'on fait varier tous ces paramètres, les variations observées dans les rapports d'hydroxy-esters **6b** et **8b** isolés ne dépassent pas la limite des erreurs expérimentales (15 à 19 % de **8b**). La nature du solvant et celle du cation ne paraissent donc pas avoir d'influence appréciable sur les pourcentages d'hydroxy-acides, bien que PFEIL, GEISSEL, JACQUEMIN et LOMKER (15) aient montré, sur le benzile lui-même, que la vitesse du réarrangement est très sensible à la nature du cation. Par ailleurs la constance des proportions d'hydroxy-esters lorsque l'on utilise **4**, **5** ou leur mélange, indique que la réaction passe nécessairement par un intermédiaire commun, qui ne peut être que la dicétone elle-même **3**.

(\*) L'oxydation de la (5 $\alpha$ ) cholestanone-3 par l'oxygène doit donc provoquer la formation de dicétone **1** (5 %). Effectivement, une chromatographie soignée du mélange, F = 130-132 °C permet d'isoler 5 % de cette dicétone **1**. Si on effectue le réarrangement sur les diosphénols **4** et **5** purs, on n'observe pas d'hydroxy-ester **7**.

Le fait que l'hydroxy-acide **8a** ait échappé aux études antérieures (5, 6) paraît dû à deux raisons :

a) NACE et INABA (6) contrôlaient la pureté de leur hydroxy-acide par chromatographie sur gel de silice, et détermination du point de fusion des fractions. Les hydroxy-acides sont pratiquement inséparables dans ces conditions, et la constance du point de fusion n'est pas nécessairement un critère satisfaisant (*cf.* 11).

b) L'hydroxy-acide **6a** prépondérant (80 %) fond à 257-258 °C; l'hydroxy-acide **8a**, présent en faible quantité (15 à 20 %) fond à 195-196 °C. On conçoit aisément que la recristallisation du mélange d'acides donne alors un produit pur, l'acide **6a**.



### Étude stéréochimique.

La configuration en C-2 de l'acide **6a** reposait (6) sur une interprétation mécanistique (7, 8). Les données qui suivent apportent des arguments concrets à la configuration proposée.

**1°** L'éthynylation de la cétone **10** selon STAVELY (18, 19) fournit un mélange inséparable des deux carbinols **12** et **13**. Par hydratation des cétones **12** et **13**, on obtient un mélange

des deux cétones **14** (75 %) et **15** (25 %), que l'on peut fractionner par CCM. Or les études de MINNSEN et JACQUES (29) et de JACQUES, MINNSEN, VARECH, et BASSELIER (16) ont montré que l'éthynylation de cétones analogues à **10** donne de façon prépondérante le carbinol **12**. Le mélange de **12** et de **13** doit donc donner un mélange de **14** et de **15**, où **14** prédomine.

L'action du méthyl-lithium sur l'acide **6a** donne, à côté du diol **9c**, le cétole **14**, identique au produit prépondérant dans le mélange **14** + **15**. L'action du méthyl-lithium sur l'acide **8a**, donne, à côté du diol **11c**, le cétole **15**, identique au produit le moins abondant du mélange **14** + **15**.

Ceci constitue un premier argument en faveur des configurations proposées, qui est par ailleurs corroboré par une étude de RMN qui sera rapportée dans un mémoire ultérieur (17).

2° L'action de l'iodure de méthyl-magnésium sur la cétone **10** fournit un seul alcool **16a**, obtenu également à partir du glycol **9a** par réduction du tosylate correspondant **9c** par l'alumino-hydrure de lithium. Le passage du tosylate **9c** à l'alcool **16a** peut se faire en deux étapes : traitement alcalin de **9c**, donnant l'époxyde **17**, qui est réduit par l'alumino-hydrure de lithium en **16a**. Il a été montré antérieurement (1, 2), que la séquence **9a** → **9c** → **17** → **16a** ne change pas la configuration de l'hydroxyle tertiaire. Comme il est raisonnable de penser que le réactif de Grignard (16), comme les hydrures (21), attaque le carbonyle en C-2 par la face  $\alpha$ , moins encombrée, le groupe hydroxyle doit être  $\beta$  dans l'alcool **16a** dans le glycol **9a** et dans l'acide **6a**. Cela constitue un deuxième argument sérieux en faveur des configurations proposées.

La contre-épreuve de la séquence précédente peut être effectuée avec le glycol **11a**. Le tosylate **11c**, en milieu alcalin, donne l'époxyde **18**, qui est réduit par l'alumino-hydrure de lithium en alcool **19a**, épimère de **16a**. La réduction directe du tosylate **11b** donne également **19a**.

3° Les époxydes **17** et **18**, les alcools **16a** et **19a**, et les acétates **16b** et **19b** se distinguent aisément en CCM analytique, mais sont très difficiles à séparer, même par CCM préparative. Néanmoins, la cétone **10**, traitée par le méthylide de diméthyl-oxosulfonium (22) fournit un seul époxyde (CCM analytique) qui est **17**. Là encore l'attaque de la cétone se fait très probablement par la face  $\alpha$  moins encombrée, ce qui constitue un troisième argument sérieux en faveur des configurations proposées.

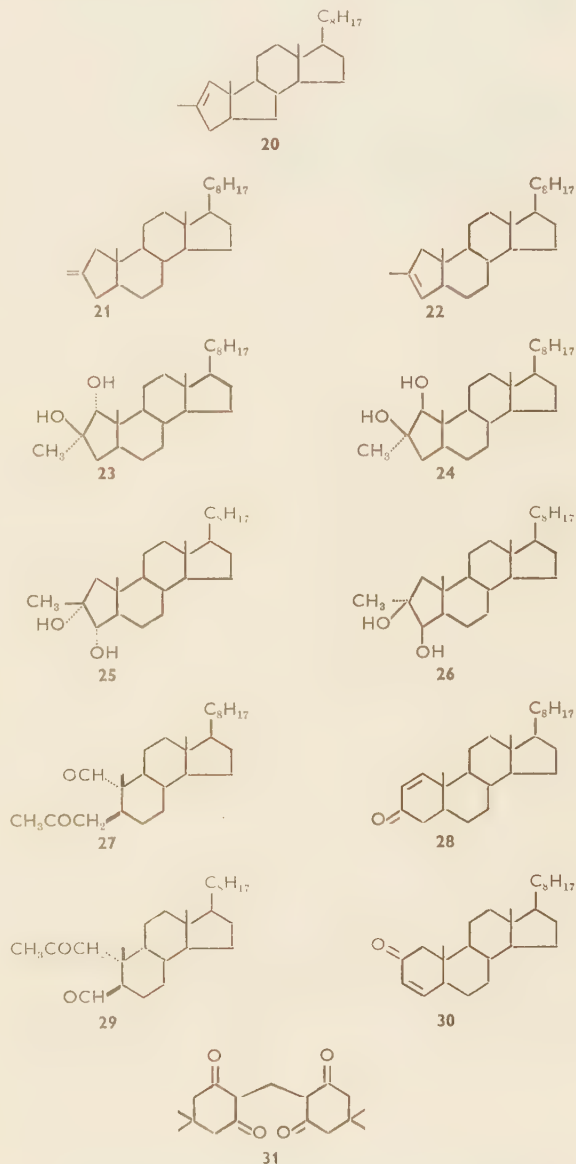
4° La déshydratation de l'alcool **16a** par le chlorure de thionyle dans la pyridine fournit un mélange des trois oléfines possibles **20** (50 %), **21** (34 %) et **22** (16 %). La pyrolyse de l'acétate **16b** donne ces trois oléfines dans des proportions différentes : **20** (2 %), **21** (38 %) et **22** (60 %). Les propriétés spectrales de ces oléfines sont en accord avec leurs structures (cf. partie expérimentale), comme le sont les réactions suivantes : l'hydroxylation par le tétraoxyde d'osmium donne dans tous les cas un mélange de deux glycols *cis*; ici encore il est raisonnable d'admettre que l'encombrement de la face  $\beta$  favorise l'attaque par la face  $\alpha$ , et que dans le glycol prépondérant les hydroxyles doivent avoir la configuration  $\alpha$ , [cf. mémoire précédent (1)].

C'est ainsi que **20** donne **23** (90 %) et **24** (10 %); que **22** donne **25** (84 %) et **26** (16 %), et que **21** donne **9a** (15 %) et **11a** (85 %). Ceci constitue un troisième argument sérieux en faveur des configurations proposées. De même, l'époxydation de **21** donne les époxydes **17** (peu) et **18** (beaucoup).

L'oxydation périodique des glycols **23** et **24** fournit le cétoaldéhyde **27**, qui peut être isolé, et cyclisé en milieu alcalin en (5 $\alpha$ ) cholestène-1-one-3 **28** bien connue (23). De la même façon, l'oxydation périodique des glycols **25** et **26**, fournit le cétoaldéhyde **29**, qui n'a pas été autrement caractérisé, et qui a été cyclisé en milieu alcalin en cholestène-3-one-2, **30** déjà connue (24). Ces dernières réactions établissent sans ambiguïté les structures des glycols **23-26** et par conséquent des oléfines **20** et **22**.

Il convient ici de remarquer que la configuration en C-2 de l'hydroxy-acide **6a** (et donc de **8a**) repose sur :

- La corrélation avec les éthynylcarbinols **12** et **13**;
- La corrélation du glycol **9a** avec l'alcool **16a** formé par réaction de Grignard sur la cétone **10**;
- La stéréosélectivité de la réaction du méthylide de diméthyl-oxosulfonium sur la cétone **10**;
- La stéréosélectivité de l'hydroxylation de l'oléfine **21** par le tétraoxyde d'osmium.



Aucun de ces arguments pris isolément n'est entièrement probant, mais la convergence des quatre rend les attributions de configuration hautement probables. La détermination de la configuration absolue des alcools tertiaires est toujours un problème très difficile, et, bien que dans le cas présent une solution chimique directe ait été essayée, elle n'a pas abouti. Les auteurs sont conscients de la part d'incertitude qui demeure dans les configurations proposées, et ne désespèrent pas de réduire cette part à néant par des expériences futures.

## Étude radiochimique.

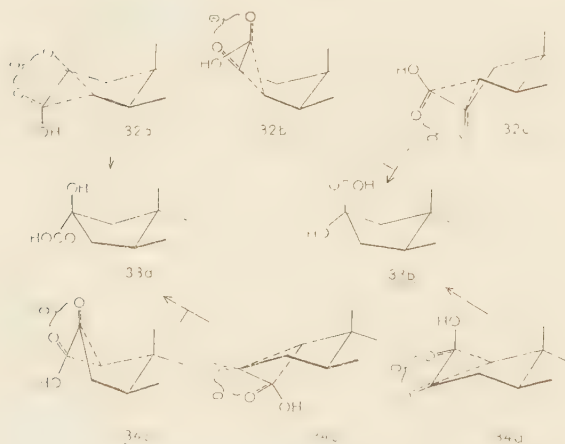
La transformation des oléfines **20** et **22** en énones **28** et **30** ouvre la voie à l'étude radiochimique. Par action de l'iodure de méthyl-magnésium ( $^{14}\text{C}$ ) sur la cétone **10**, on obtient l'alcool **16a\*** marqué sur le méthyle en C-2. Ce méthyle en C-2 se retrouve comme carbone C-2 de **28\*** et C-3 de **30\***. Il est clair que l'une ou l'autre des deux cétones **28\*** ou **30\*** peut être utilisée pour préparer une dicétone marquée **3\***.

Dans le présent travail, on a préféré utiliser **28\***, car son hydrogénation donne la (5 $\alpha$ ) cholestanone-3 ( $^{14}\text{C}$ )-2, dont l'oxydation en dicétone **3\*** était une réaction bien connue (5). Après réarrangement, estérification et séparation des esters **6b\***, **7\*** et **8b\***, les esters **6b\*** et **8b\*** ont été réduits en diols **9a\*** et **11a\***. L'oxydation de ces diols par l'acide periodique fournit la cétone **10\*** et l'aldéhyde formique marqué, isolé sous forme de formaldimédone **31\***. Les radioactivités spécifiques de **9a\***, **11a\***, **10\*** et **31\*** sont consignées dans le tableau I.

TABLEAU I

Radioactivités spécifiques et relatives des produits marqués.

| Produits       | Formule     | Radioactivité en C/mMole | Radioactivité relative |
|----------------|-------------|--------------------------|------------------------|
| Glycol .....   | <b>9a*</b>  | 5,1                      | 1                      |
| Cétone .....   | <b>10*</b>  | 4,5                      | 0,88                   |
| Formaldimédone | <b>31*</b>  | 0,7                      | 0,14                   |
| Glycol .....   | <b>11a*</b> | 1,40                     | 1                      |
| Cétone .....   | <b>10*</b>  | 0,13                     | 0,09                   |
| Formaldimédone | <b>31*</b>  | 1,25                     | 0,89                   |



## Discussion.

L'examen du tableau I montre immédiatement que la complexité de la réaction, mise en évidence au niveau des produits, se retrouve pour les produits marqués.

Si l'on examine les états de transition possibles lorsque le carbonyle en C-3 est attaqué, on voit que l'état de transition *quasi-chaise* **32a** conduit à l'hydroxy-acide **33a** ( $\equiv$  **6a**), tandis que l'état de transition *quasi-bateau*, dont **32b** et **32c** sont des représentations extrêmes, conduit à l'hydroxy-acide **33b** ( $\equiv$  **8a**). Si l'on examine les états de transition possibles lorsque le carbonyle en C-2 est attaqué, on voit que l'état de transition *quasi-chaise* **34a**

conduit à l'hydroxy-acide **33b** (**8a**), tandis que l'état de transition *quasi-bateau*, dont **34b** et **34c** sont les représentations extrêmes, conduit à l'hydroxy-acide **33a** (**6a**).

En tenant compte de ce que le réarrangement de la dicétone **3**, préparée selon BAILEY et al. (5), donne après estérification, l'ester **6b\*** (83 %), l'ester **7\*** (4 %) et l'ester **8b\*** (13 %), de ce que les radioactivités sont celles qui sont indiquées dans le tableau I, et de ce que les états de transition mènent à l'un ou l'autre des hydroxy-acides **6a** et **8a**, on peut construire le tableau II.

TABLEAU II

Pourcentages de réaction à travers des états de transition chaise et non-chaise, selon le carbonyle attaqué et pourcentages d'attaque sur chaque carbonyle.

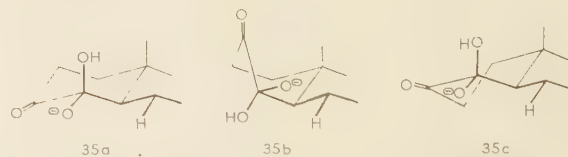
| Carbonyle attaqué | Pourcentage d'attaque | Pourcentage de réaction à travers un état de transition |            |
|-------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|------------|
|                   |                       | chaise                                                  | non-chaise |
| C-2 .....         | 25                    | 52                                                      | 48         |
| C-3 .....         | 75                    | 99                                                      | 1          |

Ce tableau montre que l'attaque sur C-2 représente environ 25 % de la réaction pour la dicétone **3** au lieu de 6 % pour la dicétone **2** (1) et 0 % pour la dicétone **1** (2). Par ailleurs le pourcentage de réaction à travers un état de transition *quasi-chaise* est de 52 % pour la dicétone **3**, lors de l'attaque en C-2) [au lieu de 0 % pour la dicétone **1** (attaque en C-4) (2) et de 100 % pour la dicétone **2** (1)], et de 99 % pour la dicétone **3** lors de l'attaque en C-3 [au lieu de 100 % pour la dicétone **1** (attaque en C-4) (2) et de 100 % pour la dicétone **2** (1)].

Ces constatations impliquent que, chaque fois que C-3 est attaqué, seul l'état de transition *quasi-chaise* est expérimentalement décelable, ce qui est compréhensible puisque **32a** (ou ses analogues dans les autres séries) est exempt de tout encombrement sérieux. Par contre, chaque fois que C-2 est attaqué, l'état de transition se dédouble en formes *quasi-chaise* et *quasi-bateau*, cette dernière étant seule décelable expérimentalement dans le cas de **2** (à cause des interactions diaxiales prohibitives sur la face  $\beta$ ).

Dans le cas de **3**, la forme *quasi-bateau* intervient de façon appréciable, qui est en accord avec les déformations usuellement observées dans les dérivés 2 $\beta$  substitués de la (5 $\alpha$ ) cholestanone-3 (\*).

On peut également se demander pourquoi la dicétone **1** n'est pas du tout attaquée en C-4. Comme il a été montré (26) que la première étape du réarrangement benzilyque est l'addition rapide et réversible de l'ion hydroxyde sur le groupe carbonyle, il faut admettre que l'équilibre est très défavorable à l'intermédiaire provenant de l'addition sur C-4.



Si l'on examine les diverses conformations possibles de l'intermédiaire, **35a**, **35b**, **35c**, on peut faire les constatations suivantes. L'intermédiaire *chaise* **35a** est analogue

(\*) Cf. par exemple la conformation *bateau* du cycle A de la méthyl-2 $\beta$  bromo- 2 $\alpha$  (5 $\alpha$ ) cholestanone-3 (25).

à **34c**, mais souffre d'une interaction supplémentaire du du type 1,3 diaxiale entre le groupe  $-O^{\ominus}$  et l'hydrogène 6 $\alpha$ . L'intermédiaire **bateau 35b** renferme une éclipse entre  $-O^{\ominus}$  et C-6, qui est prohibitive; l'intermédiaire **35c** souffre des mêmes inconvénients que **35a**, plus les interaction inhérentes à la conformation **bateau**. Il est clair que l'intermédiaire **35a** n'a pas les échappatoires vers des conformations *non-chaise* comme **34b**, que possède l'intermédiaire analogue **34a**. Ces constatations permettent d'expliquer qualitativement pourquoi la dicétone **1** n'est attaquée qu'en C-3.

Ce travail a été rendu possible grâce à une bourse du CEA à l'un des auteurs (I.T.). Les auteurs tiennent à remercier M. le professeur J. P. ADLOFF (CRN, Strasbourg, Cronenbourg), qui a aimablement mis à leur disposition ses installations de comptage, M<sup>lle</sup> A. M. HENRY et M. MUNIER (Institut de Chimie, Strasbourg), qui ont enregistré une partie des spectres, et M. J.-P. DECLE qui a aidé à la préparation des produits de départ.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE.

La présentation des résultats spectroscopiques et le protocole usual d'isolement sont décrits en détail dans les références (27) et (28). Les manipulations sur les produits marqués et les modalités du comptage sont décrites dans la référence (2).

### Produits non marqués.

#### Oxydation de la (5 $\alpha$ ) cholestanone-3.

A une solution de (5 $\alpha$ ) cholestanone-3 (7,4 g) dans le *t*-butanol (150 ml), on ajoute, après purge de l'appareillage à l'oxygène, une solution de *t*-butylate de potassium préparé par dissolution de potassium (1,9 g) dans le *t*-butanol (75 ml). On agit ensuite en présence d'oxygène jusqu'à consommation de la quantité théorique d'oxygène. La solution, après acidification par l'acide acétique dilué, est extraite de la façon habituelle et fournit un produit brut (6,5 g) que l'on chromatographie sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 94-6 élue la dicétone **1** (262 mg) que l'on identifie par son point de fusion de mélange et son spectre IR. Le mélange éther de pétrole-éther 94-6 élue ensuite le mélange des deux diosphénols **4** et **5** (3,7 g),  $F = 130-132^{\circ}\text{C}$  (3).

#### Réarrangement benzilique du mélange des diosphénols **4** et **5**.

1) Méthoxycarbonyl-2 $\alpha$  A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\beta$  **6b** et méthoxycarbonyl-2 $\beta$  A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\alpha$  **8b**.

a) A une solution du mélange des diosphénols **1**, **4** et **5** (3,2 g) dans le méthylcellosolve (400 ml), on ajoute après purge de l'appareillage à l'azote, une suspension d'hydroxyde de baryum (20 g) dans l'eau (50 ml). Le mélange est porté à reflux sous azote pendant 24 h. La solution est ensuite refroidie, filtrée, et le filtrat concentré sous vide. Le précipité et le résidu de l'évaporation sont acidifiés et extraits à l'éther. Le mélange brut d'acide **7a**, **6a** et **8a** est estérifié par un excès d'une solution de diazométhane et chromatographié sur gel de silice (125 g). Le mélange éther de pétrole-éther 90-10 élue d'abord l'ester **7b** (0,148 g) que l'on recrystallise dans l'éthanol, et qui est identifié par son point de fusion ( $F = 100-101^{\circ}\text{C}$ ), son point de fusion de mélange ( $F = 100-102^{\circ}\text{C}$ ) et son spectre infrarouge.

Le même mélange éther de pétrole-éther 90-10 élue ensuite le méthoxycarbonyl-2 $\alpha$  A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\beta$  **6b** (2,2 g) que l'on recrystallise dans l'éthanol.

$F = 83-84^{\circ}\text{C}$ , [Litt. (5,6) :  $F = 83-83,5^{\circ}\text{C}$ ].

R.M.V. : 1 H à 3,1 ppm; 3 H à 3,74 ppm.

Le même mélange éther de pétrole-éther 90-10 élue enfin le méthoxycarbonyl-2 $\beta$  A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\alpha$  **8b** (0,4 g), que l'on recrystallise dans l'éthanol.

$F = 139-141^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +12^{\circ}$  ( $c = 0,49$ ).

Analyse  $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$ . Calc. % : C 77,72 H 11,18  
Tr. - : 77,98 11,31.

IR ( $\text{CCl}_4$ ) : 3 620, 3 560, 1 735, 1 210  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN : 1 H à 2,96 ppm; 3 H à 3,74 ppm.

b) A une solution du diosphénol **4** (460 mg) dans le méthylcellosolve (100 ml), on ajoute, après purge de l'appareillage à l'azote, une suspension d'hydroxyde de baryum (450 mg) dans l'eau (5 ml). On chauffe à reflux sous azote pendant 18 h. On opère ensuite comme en a) et le mélange des deux hydroxyesters **6b** et **8b** est séparé par CCM répétée. L'élution des bandes fournit l'ester **8b** (70 mg, 20 %) et l'ester **6b** (280 mg, 80 %).

c) A une solution du diosphénol **5** (500 mg) dans le méthylcellosolve (120 ml), on ajoute, après purge de l'appareillage à l'azote, une suspension d'hydroxyde de baryum (500 mg) dans l'eau (5 ml). On chauffe à reflux 18 h et, en utilisant le même mode opératoire qu'en b) on élue les bandes des chromatoplaques, ce qui fournit les esters **8b** (69 mg, 19 %) et **6b** (297 mg, 81 %).

2) Composition du mélange des esters **6b** et **8b** en fonction du diosphénol, de la nature du solvant et du cation.

a) Conditions standard : à la solution de diosphénol (500 mg) dans le solvant (120 ml), on ajoute, après purge de l'appareillage à l'azote, une suspension (cas de LiOH) ou une solution (cas de KOH) de l'hydroxyde (500 mg pour Ba(OH)<sub>2</sub>, 250 mg pour KOH et LiOH) dans l'eau (5 ml). On chauffe à reflux sous azote pendant 18 h. On opère ensuite comme précédemment. Les poids et les pourcentages respectifs en **6b** et **8b** sont résumés dans le tableau suivant.

#### b) Résultats :

|                                    | <b>6b</b> |    | <b>8b</b> |    |
|------------------------------------|-----------|----|-----------|----|
|                                    | mg        | %  | mg        | %  |
| Diosphénol <b>4</b> .....          |           |    |           |    |
| KOH-méthylcellosolve .....         | 295       | 81 | 68        | 19 |
| Ba(OH) <sub>2</sub> -éthanol ..... | 280       | 81 | 65        | 19 |
| KOH-éthanol .....                  | 300       | 82 | 68        | 18 |
| Diosphénol <b>5</b> .....          |           |    |           |    |
| KOH-méthylcellosolve .....         | 291       | 85 | 50        | 15 |
| Ba(OH) <sub>2</sub> -éthanol ..... | 282       | 82 | 67        | 18 |
| KOH-éthanol .....                  | 288       | 81 | 69        | 19 |
| LiOH-méthylcellosolve .....        | 307       | 82 | 70        | 18 |

Deux essais effectués sur **3**, avec le méthylcellosolve et l'hydroxyde de baryum, ont indiqué que les résultats ne sont reproductibles qu'à  $\pm 2\%$ .

#### 3) Stabilité des hydroxyacides en milieu alcalin à chaud.

a) A une suspension de l'acide **6a** (400 mg) dans le méthylcellosolve (10 ml) on ajoute une suspension d'hydroxyde de baryum (1 g) dans l'eau (5 ml) et on chauffe à reflux sous azote pendant 100 h. Le mode opératoire décrit en 1) fournit un seul ester identique à **6b** (point de fusion de mélange).

b) A une suspension de l'acide **8a** (210 mg) dans le méthylcellosolve (100 ml), on ajoute une suspension de Ba(OH)<sub>2</sub> (1 g) dans l'eau (5 ml) et on chauffe à reflux sous azote pendant 90 h. Le mode opératoire précédemment décrit fournit un seul ester, identique à **8b** (point de fusion de mélange).

#### Carboxy-2 $\alpha$ A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\beta$ **6a**.

On chauffe à reflux sous azote pendant 1 h, une solution de l'hydroxyester **6b** (100 mg) dans le méthanol (10 ml) avec une solution d'hydroxyde de potassium dans le méthanol (5 % : 10 ml). Après acidification et extraction, on obtient l'hydroxyacide **6a**, que l'on recrystallise dans l'acétone.

$F = 255-258^{\circ}\text{C}$ ; [Litt. (6) :  $F = 257-258^{\circ}\text{C}$ ].

#### Carboxy-2 $\beta$ A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\alpha$ **8a**.

On chauffe à reflux sous azote pendant 1 h une solution de l'ester **8b** (280 mg) dans le méthanol (20 ml) avec une solution d'hydroxyde de potassium dans le méthanol (à 5 % ; 5 ml). Après

acidification et extraction, on obtient l'hydroxyacide **8 a** que l'on recrystallise dans le tétrachlorure de carbone.

$F = 195-196^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +18^\circ$  ( $c = 0,27$ ).

Analyse  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3$ : Calc. %: C 77,46 H 11,08  
Tr. : 77,68 11,20.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3 600-2 600, 1 773, 1 716  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Dérivés acétylés **8 c**, **8 d** et **8 e**.

A une solution de l'hydroxyacide **8 a** (150 mg) dans la N-diméthyl-aniline (5 ml), on ajoute du chlorure d'acétyle (1 ml), et chauffe le tout à  $40^\circ\text{C}$  pendant 48 h. Après isolement de la façon habituelle, on obtient une fraction neutre (170 mg) correspondant à **8 c**:

IR ( $\text{CCl}_4$ ): 1 830, 1 765, 1 745 et 1 250  $\text{cm}^{-1}$ .

On chauffe à reflux pendant 3 h une solution de **8 c** (500 mg) dans un mélange 1/1 d'eau et de dioxane (25 ml). Après isolement de la façon habituelle, on obtient l'acétoxy-acide **8 d** (430 mg).

IR ( $\text{CCl}_4$ ): 3 000-2 500  $\text{cm}^{-1}$ , 1 748, 1 718 et 1 255  $\text{cm}^{-1}$ .

Cet acétoxy-acide est caractérisé par son ester méthylique **8 e**, obtenu par action d'une solution étherée de diazométhane.  $F = 146-48^\circ\text{C}$ , puis  $152-154^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +1^\circ$  ( $c = 0,29$ ).

Analyse  $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_4$ : Calc. %: C 75,90 H 10,62  
Tr. : 75,69 10,57.

IR ( $\text{CCl}_4$ ): 1 750, 1 250  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN: 3 H à 2,00 ppm, 3 H à 3,67 ppm.

#### Hydroxyméthyl-2 $\alpha$ A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\beta$ **9 a**.

On ajoute une solution de l'ester **6 b** (3,27 g) dans l'éther anhydre (50 ml) à une suspension d'aluminohydru de lithium (0,8 g) dans l'éther anhydre (50 ml). On agite 2 h et, après avoir versé le mélange sur de la glace additionnée de chlorure d'ammonium, on extrait de la manière habituelle. On obtient le diol **9 a** (3,2 g) que l'on recrystallise dans le mélange méthanol-éther.

$F = 182-184^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +32^\circ$  ( $c = 0,28$ ).

[Litt. (5):  $F = 178-180^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +29^\circ$ ].

Analyse  $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_2$ : Calc. %: C 80,06 H 12,24  
Tr. : 80,21 11,61.

IR ( $\text{CCl}_4$ ): 3 640, 3 600  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN: 2 H à 3,42 ppm.

#### Monoacétate **9 b**.

On l'obtient par traitement du diol **9 a** par l'anhydride acétique dans la pyridine et recrystallisation dans l'éthanol.

$F = 99-102^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +30^\circ$  ( $c = 0,38$ ).

Analyse  $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_3$ : Calc. %: C 77,97 H 11,28  
Tr. : 77,90 11,27.

IR ( $\text{CCl}_4$ ): 3 615 et 3 515  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN: 3 H à 2,03 ppm, 2 H à 3,86 ppm.

#### Diacétate **9 d**:

On l'obtient par traitement du diol **9 a** par le chlorure d'acétyle dans la N-diméthylaniline et recrystallisation dans l'éthanol.  $F = 91-93^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +9^\circ$  ( $c = 0,33$ ).

Analyse  $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_4$ : Calc. %: C 76,18 H 10,72  
Tr. : 76,45 10,83.

RMN: 3 H à 1,93 ppm, 3 H à 2,01 ppm, un système AB (2 H) à 4,12 et 4,45 ppm ( $J = 11,5$  Hz).

#### Monotosylate **9 c**.

On l'obtient par traitement du diol **9 a** par le chlorure de tosylate dans la pyridine et recrystallisation dans l'éthanol.

$F = 139-140^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +23^\circ$  ( $c = 0,35$ ).

Analyse  $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{S}$ : Calc. %: C 73,07 H 9,74  
Tr. : 73,18 9,58.

IR ( $\text{CCl}_4$ ): 3 620, 1 370, 1 190, 1 180  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN: 3 H à 2,45 ppm, 2 H à 3,86 ppm.

#### Hydroxyméthyl-2 $\beta$ A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\alpha$ **11 a**.

1) On ajoute une solution de l'ester **8 b** (100 mg) dans l'éther anhydre (10 ml) à une suspension d'aluminohydru de lithium (100 mg) dans l'éther anhydre (10 ml). On agite 1 h et après avoir versé sur de la glace additionnée de chlorure d'ammonium, on extrait de la manière habituelle. On obtient le diol **11 a** (110 mg) que l'on recrystallise dans l'éthanol.

$F = 175-176^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +26^\circ$  ( $c = 0,49$ ).

Analyse  $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_2$ : Calc. %: C 80,06 H 12,24  
Tr. : 80,06 12,17.

IR ( $\text{CCl}_4$ ): 3 640, 3 600  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN: 2 H à 3,42 ppm.

#### Tosylate **11 b**.

On abandonne 48 h à température ordinaire une solution d'alcool **11 a** (400 mg) et de chlorure de *p*-toluène sulfonyl (400 mg) dans la pyridine (10 ml). Après isolement de la façon habituelle, on fractionne le produit brut par CCM préparative et obtient 320 mg de tosylate **11 c** que l'on recrystallise dans le mélange éthanol-eau:  $F = 110,5-112^\circ\text{C}$ .

IR ( $\text{CCl}_4$ ): 3 610, 1 380, 1 190 et 1 180  $\text{cm}^{-1}$ .

Ce tosylate est utilisé immédiatement pour les transformations en époxyde **18** et en alcool **19 a**.

2) A une solution de l'acétoxyacide **8 d** (50 mg) dans l'éther anhydre (2 ml), on ajoute une suspension d'aluminohydru de lithium (20 mg) dans l'éther anhydre (2 ml). On chauffe à reflux pendant 2 h et après avoir versé le mélange sur de la glace additionnée de chlorure d'ammonium, on extrait de la façon habituelle: on obtient le diol **11 a** en tous points identique au diol précédemment préparé.

#### A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanone-2 **10**.

1) A une solution du glycol **9 a** (100 mg) dans l'éthanol (6 ml), on ajoute une solution d'acide métaperiodique (100 mg) dans l'eau (2 ml). On agite 30 mn; on ajoute encore de l'eau (30 ml) et filtre. Le précipité est lavé à l'eau puis recrystallisé dans un mélange éthanol-eau. On obtient ainsi l'A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanone-2 (97 mg) **10**.

$F = 102-104^\circ\text{C}$  [Litt. (6):  $F = 102-102,5^\circ\text{C}$ ].

IR ( $\text{CCl}_4$ ): 1 750  $\text{cm}^{-1}$ .

2) A une solution du glycol **11 a** (50 mg) dans l'éthanol (10 ml), on ajoute une solution d'acide métaperiodique (50 mg) dans l'eau (2 ml). On agite 30 mn; on ajoute encore de l'eau (50 ml) et filtre. Le précipité est lavé à l'eau puis recrystallisé dans un mélange éthanol-eau. On obtient ainsi l'A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanone-2 (46 mg) **10**, identifiée par son point de fusion ( $F = 102-103^\circ\text{C}$ ), son point de fusion de mélange ( $F = 102-104^\circ\text{C}$ ) et son spectre IR.

#### Éthynyl-2 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanols-2 **12** et **13**.

On éthynyle la cétone **10** comme décrit dans la référence 19 et obtient un produit apparemment homogène en CCM, et renfermant les alcools **12** et **13**.

$F = 151-154^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +36^\circ$  ( $c = 0,26$ ).

[Litt. (19):  $F = 152-153^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +28^\circ$ ].

IR ( $\text{CCl}_4$ ): 3 615, 3 310 et 2 100  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN: 1 H à 2,32 ppm.

#### Acétyl-2 $\alpha$ A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\beta$ **14** et (hydroxy-isopropyl)-2 $\alpha$ A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\beta$ **9 e**.

1) A une solution du produit brut d'éthynylation (19) de **10** (150 mg) dans l'aniline fraîchement redistillée sur zinc (5 ml), on ajoute du chlorure mercurique (100 mg) et une quantité catalytique d'éthérate de trifluorure de bore (3 gouttes). On laisse au repos pendant 192 h. L'aniline est éliminée par entraînement à la vapeur d'eau; le résidu est repris par l'éther puis traité de la manière habituelle. On obtient un mélange (110 mg) que l'on sépare par CCM. Le produit le plus abondant est l'acétyl-2 $\alpha$  A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\beta$  (70 mg).

$F = 117-119^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = -6^\circ$  ( $c = 0,25$ ).

Analyse  $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_2$ : Calc. %: C 80,71 H 11,61  
Tr. : 80,71 11,63.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 3 620, 3 480, 1 710, 1 355 cm<sup>-1</sup>.

UV (EtOH) :  $\lambda_{\max}$  = 286,5 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 48).

RMN : 3 H à 2,15 ppm, 1 H à 3,75 ppm.

Dichroïsme circulaire (dans le dioxanne) ( $c$  = 0,14) : 0 (322); — 1,60 (280-276), minimum ( $\Gamma$  = 40); — 0,76 (258), fin de courbe.

#### Acétate.

On le prépare par action du chlorure d'acétyle dans la N-diméthylaniline sur l'hydroxy-cétone **14**, pendant 3 j à température ordinaire, et on le recristallise dans l'éthanol.

F = 99-101 °C;  $[\alpha]_D$  = + 12° ( $c$  = 0,75).

Analyse C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> : Calc. % : C 78,55 H 10,99  
Tr. : 78,60 11,02.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 1 745, 1 728, 1 355 et 1 240 cm<sup>-1</sup>.

UV (dioxanne) :  $\lambda_{\max}$  = 280 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 52).

RMN : 3 H à 1,97 ppm; 3 H à 2,02 ppm.

Dichroïsme circulaire (dans le dioxanne) ( $c$  = 0,15) : 0 (330); + 0,46 (300) maximum ( $\Gamma$  = 27); 0 (280); — 0,09 (260) minimum très aplati ( $\Gamma/2$  = 16); — 0,02 (238) fin de courbe.

2) Une solution de l'hydroxy-acide **6a** (1 g) dans l'éther anhydre (50 ml) est versé sur une solution de méthyl-lithium, préparée par dissolution de lithium (500 mg) dans une solution d'iodure de méthyle (2 ml) dans l'éther anhydre (20 ml). On chauffe à reflux 1 h puis on verse sur de la glace additionnée de chlorure d'ammonium et extrait de la façon habituelle. Le mélange brut (980 mg) est séparé par chromatographie rapide sur gel de silice (25 g). Le mélange éther de pétrole-éther 94-6 élue l'hydroxy-cétone **14** (660 mg), identifiée par son point de fusion (F = 117,5-119 °C), son point de fusion de mélange (F = 116-118 °C) et son dichroïsme circulaire (dans le dioxanne) ( $c$  = 0,16) : 0 (320); — 1,41 (280-278), minimum ( $\Gamma$  = 37); — 0,70 (260), fin de courbe. Le mélange éther de pétrole-éther (8-2) élue le diol **9e** qui est recristallisé dans l'éthanol.

F = 140-141 °C;  $[\alpha]_D$  = + 2° ( $c$  = 0,29).

Analyse C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub> : Calc. % : C 80,49 H 12,11  
Tr. : 81,32 12,22

IR (CCl<sub>4</sub>) : 3 630, 3 585 et 1 030 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 6 H à 1,14 ppm.

Acétyl-2 $\beta$  A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\alpha$  **15**  
et (hydroxy-isopropyl)-2 $\beta$  A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol 2 $\alpha$  **11e**.

1) Ce produit le moins abondant obtenu lors de l'hydratation des éthylnyl-carbinols **12** et **13**, est l'hydroxy-cétone **15**, (24 mg) que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 154-156 °C;  $[\alpha]_D$  = + 14° ( $c$  = 0,66).

Analyse C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub> : Calc. % : C 80,71 H 11,61  
Tr. : 80,76 11,81.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 3 620, 3 495, 1 720, 1 708 et 1 355 cm<sup>-1</sup>.

UV (dioxanne) :  $\lambda_{\max}$  = 292,5 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 30).

#### Dichroïsme circulaire :

Dans le dioxanne ( $c$  = 0,13) : 0 (310); — 0,14 (282-268) maximum très aplati ( $\Gamma$  = 42); 0 (250).

Dans l'éthanol ( $c$  = 0,12) : aucun dichroïsme circulaire mesurable.

2) A une solution de méthyl-lithium préparée à partir de lithium (500 mg) et d'iodure de méthyle (1 ml) dans l'éther (100 ml), on ajoute une solution d'hydroxy-acide **8a** (550 mg) dans l'éther anhydre (30 ml), et on agite pendant 30 mn. Après isolement de la manière habituelle, on fractionne le produit brut (540 mg) par CCM préparative. On obtient la cétone **15** (300 mg), qui est recristallisée dans l'éthanol et est identifiée par son point de fusion (F = 154,5-156 °C), son point de fusion de mélange (F = 154-156 °C) et son spectre IR.

On obtient également le diol **11c** (130 mg) qui est recristallisé dans l'éthanol.

F = 152-153 °C;  $[\alpha]_D$  = + 35° ( $c$  = 0,21).

Analyse C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub> : Calc. % : C 80,49 H 12,11  
Tr. : 80,63 11,93.

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3 620 et 3 580 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 6 H à 1,24 ppm.

On agite pendant 5 mn une solution du diol **11c** (10 mg) et d'acide métaperiodique (15 mg) dans le mélange éthanol-eau 5-1

(6 ml). Après isolement de la manière habituelle, on identifie la cétone **10** par son point de fusion (F = 102-103 °C) et son point de fusion de mélange (F = 101-102 °C).

Époxy-2 : 3 $\beta$  abeo-4 (3 : 2) (5 $\alpha$ ) cholestane **17**.  
(époxyde  $\beta$  du méthylène-2 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestane **21**).

1) A une solution 4 N de *t*-butylate de potassium dans l'alcool *t*-butylique (50 ml), on ajoute du tosylate **9c** (1 g) et agite pendant 30 mn. Après isolement de la manière habituelle, on recristallise le produit brut (0,8 g) dans l'éthanol.

F = 87-89 °C;  $[\alpha]_D$  = + 28° ( $c$  = 0,34).

Analyse C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O : Calc. % : C 83,87 H 11,99  
Tr. : 83,87 11,86.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 3 035 et 910 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 2 H à 2,52 et 2,63 ppm (système AB; J = 5,5 Hz).

2) Une suspension d'hydruure de sodium dans l'huile minérale (à 50 %; 60 mg) est rincée sous azote trois fois avec du benzène sec. On ajoute alors de l'iodure de triméthyl-oxosulfonium (230 mg) préalablement séché sous vide, puis, goutte à goutte du diméthyl sulfoxyde (10 ml) redistillé sur hydruure de calcium. Après 10 mn, on ajoute goutte à goutte une solution de cétone **10** (370 mg) dans le THF anhydre (10 ml). On chauffe à 95 °C pendant 24 h, puis isole de la façon habituelle et chromatographie sur gel de silice. A côté de cétone **10** non transformée, on obtient l'époxyde **17**, caractérisée par son point de fusion (F = 86-88 °C) son point de fusion de mélange (F = 86-88 °C) et son spectre IR

Méthyl-2 $\alpha$  A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\beta$  **16a**.

1) On ajoute une solution de l'A-nor cétone **10** (500 mg, 1,34 mMole) dans l'éther anhydre (10 ml) à un léger excès (1,66 mMole) d'une solution d'iodure de méthyl-magnésium dans l'éther (3 ml). On chauffe à reflux 1 h puis verse sur de la glace additionnée de chlorure d'ammonium et extrait de la façon habituelle. Le produit brut (510 mg) est recristallisé dans l'éthanol.

F = 142-143 °C;  $[\alpha]_D$  = + 26° ( $c$  = 0,36).

Analyse C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O : Calc. % : C 83,43 H 12,45  
Tr. : 83,09 12,16.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 3 620 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 3 H à 1,27 ppm.

#### Acétate **16b** :

On l'obtient par traitement de l'alcool **16a** par le chlorure d'acétyle dans la N-diméthylaniline et recristallisation dans l'éthanol.

F = 82 °C;  $[\alpha]_D$  = + 5° ( $c$  = 0,39).

Analyse C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> : Calc. % : C 80,87 H 11,70  
Tr. : 80,88 11,58.

IR (CCl<sub>4</sub>) : 1 730, 1 230 cm<sup>-1</sup>.

RMN : 3 H à 1,47 ppm, 3 H à 1,88 ppm.

2) On ajoute une solution de monotosylate **6c** (300 mg) dans l'éther anhydre (25 ml) à une suspension d'aluminohydruure de lithium (100 mg) dans l'éther anhydre (10 ml). On chauffe à reflux sous azote pendant 2 h. Après traitement habituel, on obtient l'alcool **16a** que l'on recristallise dans l'éthanol et identifie par son point de fusion (F = 140-142 °C) et son point de fusion de mélange (F = 140-142 °C).

3) On ajoute une solution de l'époxyde **17** (50 mg) dans l'éther anhydre (10 ml) à une suspension d'aluminohydruure de lithium (20 mg) dans l'éther anhydre (3 ml) et agite à température ordinaire pendant 14 h. Après isolement de la manière habituelle, on recristallise le produit brut (44 mg) dans l'éthanol et identifie l'alcool **16a** par son point de fusion (F = 141,5 °C), son point de fusion de mélange (F = 140-141 °C) et son spectre IR.

Époxy-2 : 3 $\alpha$  abeo-4 (3 : 2) (5 $\alpha$ ) cholestane **18**

(époxyde  $\alpha$  du méthylène-2 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestane **21**).

1) A une solution 4 N de *t*-butylate de potassium dans l'alcool *t*-butylique (10 ml), on ajoute du tosylate **11b** et agite pendant

18 (41 mg) est obtenu par la même méthode ou recristallisé à partir de l'acétone dans l'éthanol et obtient l'acétate **18** (41 mg).

F = 100-101 °C;  $[\alpha]_D = +19^\circ$  ( $c = 0,28$ ).

Analyse  $C_{27}H_{46}O$ : Calc. %: C 83,87 H 11,99  
Tr. : 83,62 11,70.

IR ( $CCl_4$ ): 3 025, 930 et 900  $cm^{-1}$ .

R.M.N.: 2 H à 2,60 ppm.

2) On laisse reposer pendant 24 h une solution de l'oléfine **21** (248 mg) et d'acide *p*-nitro-perbenzoïque (130 mg) dans l'éther (10 ml). Après isolement de la façon habituelle on filtre sur gel de silice, et obtient un mélange (250 mg) des époxydes **17** et **18**.

Les proportions de **17** et de **18** dans le mélange sont obtenues par réduction par l'aluminohydrure de lithium en alcool **16 a** et **19 a**, puis esterification en acétates **16 b** et **19 b** par le chlorure d'acétyle dans la *N*-diméthylaniline. Le spectre de RMN du mélange d'acétates montre que l'acétate **19 b** est prédominant.

#### Méthyl-23 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol 2 $\alpha$ **19 a**.

1) A une suspension d'aluminohydrure de lithium (100 mg) dans l'éther anhydre (5 ml), on ajoute une solution de tosylate **11 b** (175 mg) dans l'éther anhydre (15 ml), et on chauffe 2 h à reflux. Après isolement de la façon habituelle, on recristallise le produit brut (120 mg) dans l'éthanol.

F = 126-128 °C;  $[\alpha]_D = +23^\circ$  ( $c = 0,28$ ).

Analyse  $C_{27}H_{48}O$ : Calc. %: C 83,43 H 12,45  
Tr. : 82,75 12,59.

Malgré des efforts répétés, il n'a pas été possible d'obtenir une analyse plus satisfaisante.

IR ( $CCl_4$ ): 3 620  $cm^{-1}$ .

R.M.N.: 3 H à 1,32 ppm, 1 H à 2,16 ppm.

#### Acétate **19 b**.

On l'obtient par traitement de l'alcool **19 a** par le chlorure d'acétyle dans la *N*-diméthylaniline et recristallisation dans l'éthanol.

F = 83-85 °C;  $[\alpha]_D = +4^\circ$  ( $c = 0,38$ ).

Analyse  $C_{29}H_{50}O_2$ : Calc. %: C 80,87 H 11,70  
Tr. : 81,77 11,98.

Malgré des efforts répétés, il n'a pas été possible d'obtenir une analyse plus satisfaisante.

IR ( $CCl_4$ ): 1 730, 1 265 et 1 228  $cm^{-1}$ .

R.M.N.: 3 H à 1,57 ppm; 3 H à 1,90 ppm.

2) A une suspension d'aluminohydrure de lithium (15 mg) dans l'éther anhydre (2 ml), on ajoute une solution de l'époxyde **18** (25 mg) dans l'éther anhydre (3 ml), et on agite 14 h à température ordinaire. Après isolement de la façon habituelle, on identifie l'alcool **19 a** par son point de fusion ( $F = 126-127^\circ C$ ), son point de fusion de mélange ( $F = 126-127^\circ C$ ) et son spectre IR.

#### Méthyl-2 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestènes **20** et **22** et méthylène-2 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestane **21**.

1) On ajoute une solution de l'alcool **16 a** (1,3 g) dans la pyridine (10 ml) à un mélange de pyridine (5 ml) et de chlorure de stannyle (2 ml) refroidi dans la glace. Après 10 mn d'agitation, et isolement de la manière habituelle, on obtient une huile (1,2 g) qu'on chromatographie sur gel de silice imprégné de 10 % en poids de nitrate d'argent. L'éther de pétrole pur élue l'hydrocarbure **22** (150 mg, 16 %) qui est recristallisé dans l'acétone.

Le mélange éther de pétrole-benzène 98-2 élue l'hydrocarbure **21** (270 mg, 34 %) qui est recristallisé dans l'acétone.

Enfin le mélange éther de pétrole-benzène 95-5 élue l'hydrocarbure **20** (100 mg, 50 %) qui est recristallisé dans l'acétone.

2) On chauffe l'acétate **16 b** (820 mg) à 350 °C sous le vide de la trompe à eau pendant 5 mn. Après refroidissement et traitement habituel, on chromatographie le résidu sur gel de silice imprégné de 10 % en poids de nitrate d'argent (40 g). L'éther de pétrole pur élue l'oléfine **22** (320 mg) et le mélange éther de pétrole-benzène 98-2 élue l'hydrocarbure **21** (200 mg).

#### Méthyl-2 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestène-1 **20**.

F = 51-52 °C;  $[\alpha]_D = +57^\circ$  ( $c = 0,44$ ).

Analyse  $C_{27}H_{46}$ : Calc. %: C 87,42 H 12,51  
Tr. : 87,55 12,52.

IR ( $CCl_4$ ): 3 000, 1 630  $cm^{-1}$ .

R.M.N.: 3 H à 1,66 ppm, 1 H (singulet) à 5,5 ppm.

#### Méthyl-2 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestène-2 **22**.

F = 60-61 °C;  $[\alpha]_D = +75^\circ$  ( $c = 0,34$ ).

Il n'a pas été possible d'obtenir d'analyse correcte du produit, car il s'autoxyde rapidement.

IR ( $CCl_4$ ): 3 000, 1 620  $cm^{-1}$ .

R.M.N.: 3 H à 1,67 ppm, 1 H à 5,16 ppm.

#### Méthylène-2 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestane **21**.

F = 67-68 °C;  $[\alpha]_D = +67^\circ$  ( $c = 0,35$ ).

Analyse  $C_{27}H_{46}$ : Calc. %: C 87,42 H 12,51  
Tr. : 87,47 12,41.

IR ( $CCl_4$ ): 3 010, 1 655, 880  $cm^{-1}$ .

R.M.N.: 2 H à 4,80 ppm.

2) A une solution de butyl-lithium (13 mmoles) dans l'éther anhydre (25 ml), on ajoute de l'iodure de méthyl-triphényl-phosphonium (4,85 g) sec. Après 3 h d'agitation, on ajoute une solution de cétone **10** (1 g) dans l'éther anhydre (25 ml), on agite pendant 14 h à température ordinaire, puis on chauffe à reflux 2 h. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (1,3 g) sur gel de silice (50 g). L'éther de pétrole pur élue l'hydrocarbure **21**, identifié par son point de fusion ( $F = 66-67^\circ C$ ), son point de fusion de mélange ( $F = 66-67^\circ C$ ) et son spectre IR.

#### Hydroxylation de **21**.

A une solution du méthylène-2 A-nor (5 $\alpha$ ) cholestane **21** (185 mg) dans l'éther anhydre (10 ml), on ajoute de la pyridine (0,5 ml) et une solution de tétraoxyde d'osmium (200 mg) dans l'éther anhydre (5 ml). On laisse au repos 24 h, puis détruit l'ester osmique en faisant barboter dans la solution un courant d' $H_2S$ . Après le traitement habituel, on obtient un mélange de deux glycols **9 a** et **11 a** comme l'indique l'examen en CCM avec éluations répétées. Une recristallisation dans l'éthanol, livre le diol **11 a** pur identifié par son point de fusion ( $F = 174,5-176^\circ C$ ) et son point de fusion de mélange ( $F = 173-175^\circ C$ ).

#### Hydroxylation de **20**.

A une solution de l'oléfine **20** (370 mg) dans l'éther anhydre (10 ml), on ajoute de la pyridine (1 ml) et une solution de tétraoxyde d'osmium (300 mg) dans l'éther anhydre (10 ml). On laisse au repos 24 h, puis détruit l'ester osmique en faisant barboter un courant d' $H_2S$ . Après traitement habituel, on obtient un mélange de deux glycols (390 mg) que l'on sépare par CCM préparative. L'élution de la bande principale fournit le diol **23** (345 mg) qui est recristallisé dans l'éthanol.

F = 157-158 °C;  $[\alpha]_D = +43^\circ$  ( $c = 0,37$ ).

Analyse  $C_{27}H_{48}O_2$ : Calc. %: C 80,06 H 12,24  
Tr. : 79,85 12,24.

IR ( $CCl_4$ ): 3 615, 3 520  $cm^{-1}$ .

R.M.N.: 3 H à 1,35 ppm, 1 H à 3,25 ppm (doublet,  $J = 4,5$  Hz), 1 H à 3,24 ppm (singulet en présence d'acide trifluoroacétique). L'élution de la bande secondaire fournit le diol **24** (40 mg).

#### Hydroxylation de **22**.

A une solution de l'oléfine **22** (280 mg) dans l'éther anhydre (10 ml), on ajoute de la pyridine (1 ml) et une solution de tétraoxyde

d'osmium (200 mg) dans l'éther anhydre (10 ml). On laisse au repos 24 h puis détruit l'ester osmique en faisant barboter un courant d'H<sub>2</sub>S. Après traitement habituel, on obtient un mélange de deux glycols (300 mg) que l'on sépare par CCM préparative. L'élution de la bande la plus importante fournit le diol **25** (223 mg) qui est recristallisé dans l'éthanol.

$F = 176-178\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +47^{\circ}$  ( $c = 0,28$ ).

Analyse C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>: Calc. %: C 80,06 H 12,24  
Tr. : 79,83 12,07.

IR (CCl<sub>4</sub>): 3 620, 3 540 cm<sup>-1</sup>.

RMN: 3 H centrés à 3,33 ppm (massif), 3 H à 1,27 ppm. L'élution de la bande la moins importante fournit le diol **26** (45 mg).

#### Céto-3 seco 1: 2 (5α) cholestanal-1 **27**.

A une solution du diol **23** (229 mg, 0,57 mMole) dans l'éthanol (30 ml), on ajoute une solution d'acide periodique (110 mg) 0,57 mMole dans l'eau (2 ml). Après 20 mn de contact, on ajoute de l'eau (100 ml) puis extrait de la façon habituelle. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice qui fournit le céto-aldéhyde **27** (179 mg) qui est recristallisé dans l'éthanol.

$F = 86-87,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +4^{\circ}$  ( $c = 0,5$ ).

Analyse C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>: Calc. %: C 80,54 H 11,52  
Tr. : 80,62 11,58.

IR (CCl<sub>4</sub>): 2 790, 2 690, 1 720 cm<sup>-1</sup>.

RMN: 3 H à 2 ppm, 1 H (CHO) à 9,15 ppm.

#### (5α) cholestène-1 one-3 **28**.

A une solution du céto-aldéhyde **27** (80 mg) dans l'éthanol (5 ml), on ajoute une solution de potasse (5 %; 5 ml). On chauffe à reflux sous azote pendant 1 h. Après refroidissement, on ajoute de l'eau puis extrait de la façon habituelle. Le produit brut (80 mg) est purifié par CCM préparative et livre la cétone **28** (75 mg) qui est recristallisée dans l'éthanol, et identifiée par son point de fusion ( $F = 94-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), son point de fusion de mélange ( $F = 93-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), et ses spectres IR et UV.

On agite pendant 30 mn, en présence de palladium sur charbon (50 mg), une solution de la cétone **28** (75 mg) dans l'acétate d'éthyle (10 ml). Après élimination du catalyseur, on évapore le solvant sous vide, puis recristallise dans l'éthanol la (5α) cholestanone-3,  $F = 128-129\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### Céto-2 seco-3: 4 (5α) cholestanal-4 **29**.

A une solution du diol **25** (150 mg, 0,38 mMole) dans l'éthanol (20 ml), on ajoute une solution d'acide periodique (73 mg; 0,38 mMole) dans l'eau (2 ml). Après 30 mn de contact, on ajoute de l'eau (100 ml) puis extrait de la façon habituelle. Le produit brut (160 mg) n'a pas été purifié plus avant, parce qu'il est peu stable (l'examen en CCM montre que la réaction n'a pas été complète, mais qu'il apparaît, après 30 mn environ, des quantités non négligeables de produits secondaires).

IR (CCl<sub>4</sub>): 2 790, 2 700, 1 720 cm<sup>-1</sup>.

#### (5α) cholestène-3 one-2 **30**.

A une solution du produit brut précédent (160 mg) dans l'éthanol (10 ml), on ajoute une solution de potasse (5 %; 10 ml). On chauffe à reflux sous azote pendant 1 h. Après refroidissement, on ajoute de l'eau (100 ml) puis extrait de la façon habituelle. Le mélange obtenu (160 mg) est séparé par CCM préparative qui fournit la cétone **30** (110 mg) qui est recristallisé dans l'éthanol.

$F = 110-112\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; [Litt.:  $F = 112-113\text{ }^{\circ}\text{C}$  (24)].

IR (CCl<sub>4</sub>): 3 030, 1 680 cm<sup>-1</sup>.

L'hydrogénation de **30** effectuée dans les mêmes conditions que pour la cétone **28**, conduit à la (5α) cholestanone-2 qui est recristallisée dans l'éthanol, et identifiée par son point de fusion ( $F = 129-131\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), son point de fusion de mélange ( $F = 129-131\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) et son spectre IR.

## Produits marqués.

### Diosphénols de la (5α) cholestanedione-2,3 (<sup>14</sup>C) 2.

On « dilue » la (5α) cholestanone-3 (<sup>14</sup>C)2 avec de la (5α) cholestanone 3 inactive.

On soumet cette cétone radioactive (450 mg) à l'oxygénation selon BARTON; après consommation d'environ 35 ml d'oxygène, on acidifie, puis évapore le solvant sous vide. Le traitement habituel conduit à un mélange des diosphénols **1\***, **4\*** et **5\*** que l'on purifie par CCM, puis recristallise (200 mg,  $F = 130-132\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

### Réarrangement benzilique des diosphénols.

1) On dissout le produit précédent (200 mg) dans le méthylcellosolve redistillé (100 ml); on purge l'appareillage à l'azote et ajoute une suspension d'hydroxyde de baryum (0,5 g) dans l'eau (5 ml). On chauffe à reflux sous azote pendant 24 h, puis évapore le solvant sous vide et traite de la façon habituelle. A l'extrait étheré, on ajoute un excès d'une solution de diazométhane dans l'éther. Après traitement habituel et purification, on obtient un mélange d'esters que l'on sépare par CCM « répétée ». L'élution des bandes des chromatoplaques fournit l'ester **7b\*** (8 mg env., 4 %), l'ester **6b\*** (154 mg, 83 %) et l'ester **8b\*** (24 mg, 13 %).

2) On réduit l'ester **6b\*** (120 mg) par l'aluminohydru de lithium (50 mg) dans l'éther anhydre (10 ml). Le traitement usuel, puis deux purifications par CCM, livrent le diol **9a\*** (95 mg) que l'on recristallise dans le mélange eau-éthanol (55 mg).

Activité spécifique du glycol **9a\***: 5,1 μC/mMole; des eaux-mères: 4,8 μC/mMole.

3) On réduit l'ester **8b** (24 mg) par l'aluminohydru de lithium (15 mg) dans l'éther anhydre. Le traitement usuel, puis deux purifications par CCM, livrent le diol **11a\*** (16 mg) que l'on « dilue » avec du diol inactif puis recristallise dans le mélange eau-éthanol, (15 mg).

Activité spécifique du glycol **11a\***: 1,40 μC/mMole; des eaux-mères: 1,32 μC/mMole.

### Coupage des glycols.

Elle est effectuée comme précédemment (réf. 2).

Le diol **9a\*** (28 mg) fournit par oxydation periodique l'A-nor cétone **10\*** (26 mg) et de la formaldimédone **31\*** (7 mg) qu'on recristallise.

Activité spécifique de l'A-nor cétone **10\***: 4,5 μC/mMole; de la formaldimédone **31\***: 0,7 μC/mMole.

Le diol **11a\*** (12 mg) fournit par oxydation periodique l'A-nor cétone **10\*** (11 mg) et de la formaldimédone **13\*** (3,1 mg) qu'on recristallise.

Activité spécifique de l'A-nor cétone **10\***: 0,13 μC/mMole de la formaldimédone **13\***: 1,25 μC/mMole.

## BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. LEVISALLES et I. TKATCHENKO, mémoire précédent.
- (2) J. LEVISALLES et I. TKATCHENKO, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 1287.
- (3) E. T. STILLER et O. ROSENHEIM, *J. chem. Soc.*, 1938, p. 353.
- (4) L. RUZICKA, P. A. PLATTNER et M. FURRER, *Helv. chim. Acta*, 1944, **27**, 524.
- (5) E. J. BAILEY, D. H. R. BARTON, J. ELKS et J. F. TEMPLETON, *J. chem. Soc.*, 1962, p. 1578.
- (6) H. R. NACE et M. INABA, *J. org. Chem.*, 1962, **27**, 4024.
- (7) N. L. WENDLER et D. TAUB, *Chem. and Ind.*, 1958, p. 415; — N. L. WENDLER, D. TAUB et R. P. GRAEBER, *Tetrahedron*, 1959, **7**, 173.
- (8) V. GEORGIAN et N. KUNDU, *Chem. and Ind.*, 1958, p. 1322; *Tetrahedron*, 1963, **19**, 1937.
- (9) C. K. INGOLD, *Ann. Rep. Progr. Chem.*, 1928, **25**, 124.
- (10) H. R. NACE et N. NELANDER, *J. org. Chem.*, 1964, **29**, 1677.
- (11) J. F. BIELLMANN et M. RAJIC, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 441.

- (12) A. WINDAUS et O. DALMER, *Ber.*, 1919, **52**, 162.  
(13) O. WALLACH, *Ann. Chem.*, 1898, **300**, 200; 1902, **315**, 275.  
(14) G. OURISSON, *Proc. Chem. Soc.*, 1964, p. 274.  
(15) E. PFEIL, G. GEISSEL, W. JACQUEMIN et F. LOMKER, *Ber.*, 1956, **89**, 1210.  
(16) J. JACQUES, M. MINSEN, D. VARECH et J. J. BASSELIER, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 77.  
(17) J. ALAIS, J. LEVISALLES et I. TKATCHENKO, en préparation.  
(18) H. E. STAVELY, *J. amer. chem. Soc.*, 1939, **61**, 79.  
(19) A. M. GIROUD, A. RASSAT, P. WITZ et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 3240.  
(20) H. E. STAVELY, *J. amer. chem. Soc.*, 1940, **62**, 489.  
(21) W. G. DAUBEN, E. J. BLANZ, J. JIU et R. A. MICHELI, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 3752.  
(22) E. J. COREY et M. CHAYKOVSKY, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 867; 1965, **87**, 1353.  
(23) A. BUTENANDT, L. MAMOLI, H. DANNENBERG, L. W. MASCH, et J. PALAND, *Ber.*, 1939, **72**, 1617.  
(24) C. DJERASSI et T. NAKANO, *Chem. and Ind.*, 1960, p. 1385; — T. NAKANO, M. HASEGAWA et C. DJERASSI, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 1963, **11**, 465.  
(25) C. DJERASSI, N. FINCH et R. MAULI, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 4997; — C. DJERASSI, N. FINCH, R. C. COKSON et C. W. BIRD, *Ibid.*, 1960, **82**, 5488; — R. MAULI, H. J. RINGOLD et C. DJERASSI, *Ibid.*, 1960, **82**, 5494.  
(26) I. ROBERTS et H. C. UREY, *J. amer. chem. Soc.*, 1938, **60**, 880.  
(27) J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 1866.  
(28) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.  
(29) M. MINSEN et J. JACQUES, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 71.

---

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*

Autorisation S. 7. Dépôt légal: N° 3917, 3<sup>e</sup> trimestre 1957.

Masson et C<sup>ie</sup> éditeurs, Paris.

---



N 559. — Stéréochimie XX: Réarrangements benzilique et semi-benzilique (\*).

IV. — Cétols stéroïdes,

par Siegfried HUNECK

(Institut für Pflanzenchemie der Technischen Universität Dresden, Tharandt, Allemagne),

Jacques LEVISALLES et Igor TKATCHENKO (\*\*).

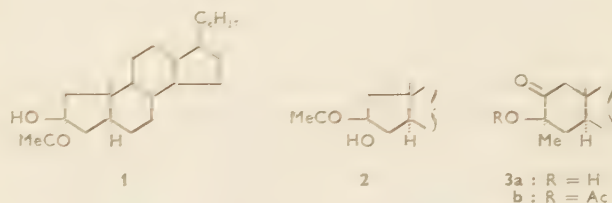
(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, 54-Nancy.)

(Manuscrit reçu le 2.5.67.)

La réaction de réarrangement benzilique des céto-20 stéroïdes passe par un état de transition *quasi-chaîné*, pour 2 la réaction passe par un état de transition *quasi-bateau*. Le cas particulier de 12a est comparé à celui des hydroxy-17 $\alpha$ -céto-20 stéroïdes.

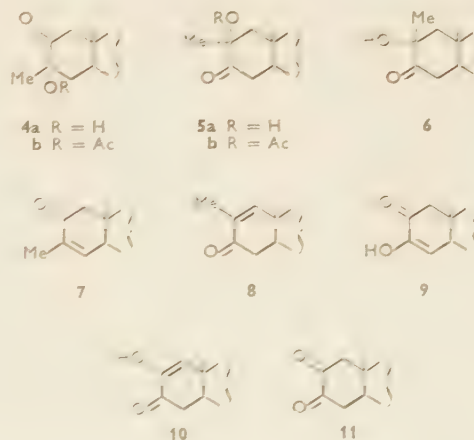
Le céto-20a se transforme très facilement en céto-21a. Il en va de même dans la série de l'alloétulane: le céto-36 se transforme spontanément en céto-37, auquel avait été antérieurement attribuée la structure 33.

Dans une série d'études antérieures (1-3), on a préparé un certain nombre d'hydroxy-acides par réarrangement benzilique. Les configurations de ces hydroxy-acides ont pu être, dans certains cas, attribuées par passage aux méthyl-cétols correspondantes (3), dont les configurations pouvaient être connues par ailleurs. Dans d'autres cas ces corrélations n'ont pu être faites, en raison de transpositions, qui brouillaient l'identification des produits. Ces transpositions font l'objet du présent mémoire.



Réarrangement des acétyl-2 hydroxy-2 A-nor (5 $\alpha$ )  
cholestanes 1 et 2.

Les deux cétoles épimères 1 et 2 ont été décrits précédemment (3). Le traitement du cétole 1 par l'hydroxyde de potassium transforme à chaud en 3 h cette substance en deux isomères (à froid la réaction est incomplète après 48 h). On peut en principe obtenir quatre isomères résultant de l'expansion de cycle (3a, 4a, 5a et 6). Les deux isomères obtenus correspondent à 3a et 4a, comme en



(\*) Stéréochimie XIX: Réarrangements benzilique et semi-benzilique III: réf. (1).

(\*\*) Le travail présenté dans ce mémoire constitue une partie de la thèse d'Igor TKATCHENKO (Nancy, 1966, n° 66-243); mémoires antérieurs: (1, 2 et 3).

témoignent leur dichroïsme circulaire (DC) fortement positif, et le fait que, par déshydratation, ils fournissent la même cétone éthylénique **7**, différente de l'isomère **8** déjà connu (*vide infra*) (4, 5).

En vue d'obtenir l'un ou l'autre des deux isomères **3a** ou **4a**, on a traité le diosphénol **9** par le méthyl-lithium. Le seul produit isolé avec un rendement convenable (30 %) est le cétole **5a** (ou **6**) dont la constitution découle de sa déshydratation en cétone éthylénique **8** déjà connue (4, 5).

Les configurations en C-3 proposées pour **3a** et **4a** résultent essentiellement des spectres IR qui montrent une liaison hydrogène pour l'hydroxyle équatorial de **3a** et son absence pour l'hydroxyle axial de **4a**.

Par ailleurs, les DC des cétoles **3a** et **4a** sont en accord avec ces attributions : le groupement axial de **3a** est un méthyle, plus polarisable que l'hydroxyle de **4a** (\*). Comme, d'après la règle des octants (11), le groupement axial en  $\alpha$  impose son effet, que cet effet croît avec la

TABLEAU I

Caractéristiques spectroscopiques des cétoles et acétates en série (5 $\alpha$ ) cholestanique.

| Formule    | IR<br>$\nu_{\text{CO}}$ et $\nu_{\text{OH}}$ en $\text{cm}^{-1}$<br>(dans $\text{CCl}_4$ ) | UV (dans le dioxanne)       |                         | DC (dans le dioxanne)       |                               |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
|            |                                                                                            | $\lambda_{\text{max}}$ (nm) | $\epsilon_{\text{max}}$ | $\lambda_{\text{max}}$ (nm) | $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ |
| <b>3a</b>  | 1 715<br>3 505                                                                             | 285,5                       | 48                      | 289                         | + 4,89                        |
| <b>3b</b>  | 1 728<br>1 740                                                                             | 289,5                       | 39                      | 292                         | + 4,44                        |
| <b>4a</b>  | 1 720<br>3 615                                                                             | 303,5                       | 32                      | 310                         | + 2,55                        |
| <b>4b</b>  | 1 730<br>1 750                                                                             | 291,5                       | 55                      | 294                         | + 2,26                        |
| <b>5a</b>  | 1 710<br>3 604 et 3 514                                                                    | 278,5<br>302,5              | (60)<br>(épaul.)        | 308                         | + 1,24                        |
| <b>5b</b>  | 1 730<br>1 748                                                                             | 289                         | 39                      |                             | 0                             |
| <b>14a</b> | 1 710<br>3 510                                                                             | 286                         | 50                      | 287                         | — 4,73                        |
| <b>14b</b> | 1 728<br>1 750                                                                             | 284                         | 84                      | 289                         | — 4,23                        |
| <b>15a</b> | 1 720<br>3 615                                                                             | 301                         | 42                      | 308                         | — 2,29                        |
| <b>15b</b> | 1 728<br>1 745                                                                             | 291                         | 72                      | 294                         | — 1,90                        |

La stéréosélectivité usuelle des réactions de GRIGNARD sur le carbonyle en C-2 de la (5 $\alpha$ ) cholestanone-2 (**6**) conduit à attribuer au cétole ainsi obtenu, la stéréochimie représentée par **5a**. Les propriétés spectroscopiques (tableau I) sont également en accord avec cette structure, à condition d'admettre un équilibre conformationnel *chaise*  $\rightleftharpoons$  *bateau* du cycle A : la liaison hydrogène mise en évidence par IR dans le tétrachlorure de carbone, et la position en RMN du groupe méthyle angulaire C-19, dans le même solvant, sont en accord avec un tel équilibre, dans lequel prédomine la forme à hydroxyle lié (\*). Le DC dans l'hexane est également en accord avec la stéréochimie proposée. Il est clair que l'interaction diaxiale méthyle-hydroxyle défavorise la conformation *chaise*, alors que la liaison hydrogène stabilise la conformation *bateau*. Il faut donc admettre que l'équilibre entre le diosphénol **9** et ses isomères **10** et **11** s'établit instantanément, ce qui est en accord avec les résultats de l'étude du réarrangement benzilique de ces substances (3).

(\*) La règle d'additivité de ZURCHER (7), utilisée en prenant pour le signal du méthyle angulaire C-19 les valeurs du méthyle **4a** (équivalent au méthyle **2a**) de JACQUESY et *alii* (8) et de l'hydroxyle **2b** de TORI et AONO (9) conduirait à un signal à 1,26 ppm pour la conformation *chaise* du cycle A dans **5a**, au lieu de la valeur expérimentale de 0,85 ppm.

polarisabilité, et que dans les cétones **3a** et **4a**, le substituant axial en C-3 est dans un octant positivant, **3a** doit avoir, et a en effet, un DC plus positif que **4a**.

L'interconversion des divers cétoles sera discutée à la fin du mémoire. On peut cependant signaler que le cétole **3a** a le même  $R_F$  en chromatographie sur couche mince (CCM) que le cétole **1**, et que **1** se transforme partiellement mais lentement en **3a**. L'analyse des mélanges de **1** et **3a** ne peut se faire que par RMN (voir partie expérimentale).

De même que pour **1**, le réarrangement alcalin de **2**, à chaud, fournit un mélange des deux isomères **3a** et **4a**.

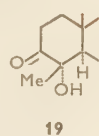
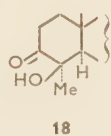
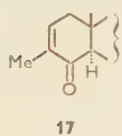
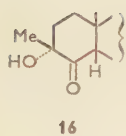
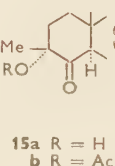
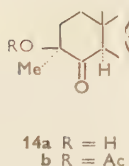
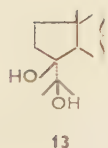
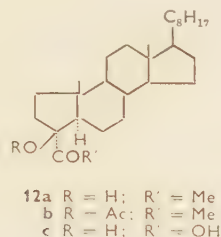
#### Réarrangement de l'acétyl-3- $\alpha$ -A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-3 $\beta$ **12a**.

Le cétole **12a** peut être obtenu en traitant l'acide **12c** (**1**) par le méthyl-lithium. Une chromatographie rapide sur gel de silice donne sans difficulté le cétole **12a**, dont la structure résulte de ses propriétés spectroscopiques (tableau I).

(\*) Comparés à l'hydrogène pris comme référence, l'hydroxyle apporte à la réfraction moléculaire un incrément de + 1,5  $\text{cm}^3$  et le méthyle un incrément de + 4,6  $\text{cm}^3$  (10).

Il est accompagné du diol **13**, résultant de l'action d'un excès de méthyl-lithium. Si l'on chromatographie lentement, on rencontre à nouveau la difficulté signalée plus haut : un nouveau cétole apparaît, qui reste seul présent, si on laisse séjourner le cétole **12a** sur silice pendant 24 h. A ce nouveau cétole est attribuée la structure **14a**, qui sera établie dans la suite du texte.

En milieu alcalin, le cétole **12a** fournit trois cétoles isomères **14a**, **15a** et **16**. Les structures attribuées aux cétoles **14a** et **15a** résultent de leur déshydratation en cétole éthylénique **17**, dont la synthèse a été effectuée par ailleurs (12), et de leurs propriétés spectroscopiques : leur DC nettement négatif (tableau I) est en accord avec une jonction *trans* des cycles A et B (5 $\alpha$  H) et le cétole **14a** a un DC plus négatif que le cétole **15a** pour la



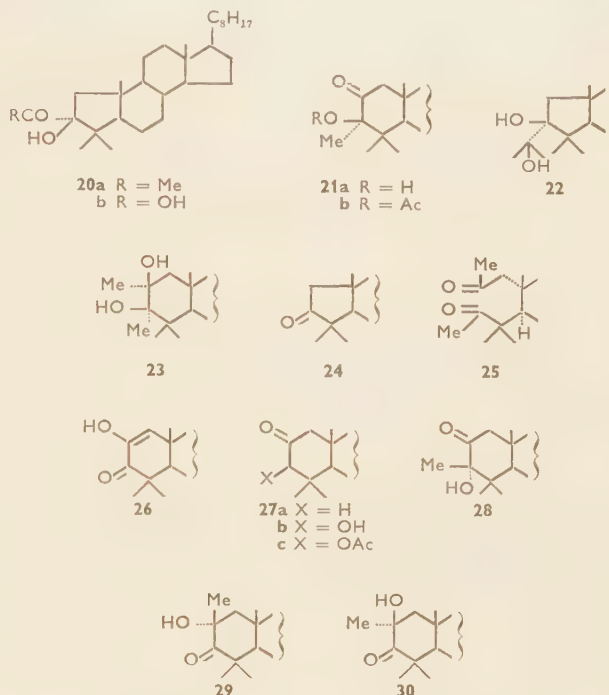
même raison, qui faisait que le DC de **3a** était plus positif que celui de **4a** (*vide supra*); par ailleurs, en IR, le cétole **14a** montre clairement un hydroxyle lié, alors que l'hydroxyle de **15a** ne l'est pas (tableau I).

Le cétole **16** est présent en faible quantité et il n'a pas été possible d'établir rigoureusement sa structure. Néanmoins son DC positif compatible avec une (5 $\beta$ ) cholestanone-4, n'est pas compatible avec l'une ou l'autre des structures imaginables **18** ou **19** dans lesquelles le cycle A aurait une conformation *chaîse*. En RMN, le signal du méthyle C-19 à 1,11 ppm est incompatible avec les structures **18** ou **19**, dans lesquelles le cycle A aurait une conformation *bateau*; on devrait observer un effet d'écran très net du carbonyle (13, 14) sur le méthyle C-19 (*cf.* **5a**), que l'on n'observe pas. Enfin, le spectre IR montre un hydroxyle fortement lié, et ne présente aucune bande vers 1 410 cm<sup>-1</sup>, caractéristique d'un groupement —CH<sub>2</sub>—CO—. L'ensemble de ces arguments donne une assise raisonnable à la structure proposée, qui doit cependant être regardée comme provisoire.

#### Réarrangement de l'acétyle-2 $\alpha$ diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\beta$ **20**

La tendance au réarrangement sur silice lors de la chromatographie, faible pour **1** et **2**, plus prononcée pour **12a**, devient incontrôlable dans le cas du cétole **20a**. Le

traitement de l'acide **20c** (2) par le méthyl-lithium devrait fournir ce cétole. En fait on obtient un mélange, dont la CCM montre qu'il est constitué des cétoles **20a** et **21a**,



accompagnés des diols **22** et **23** qui résultent de l'action d'un excès du réactif. Le diol **22** peut être séparé par cristallisation fractionnée du mélange des diols. Sa structure découle de son oxydation périodique en cétole **24** déjà connue.

Le diol **23** n'a pu être obtenu pur. La structure proposée résulte de son oxydation périodique en dicétole **25**, et de la stéréochimie usuelle des réactions des diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestanones-2 (*cf.* **27a**), dont le cétole **21a** est un exemple (15, 17).

Par chromatographie il est possible de séparer le cétole **21a** d'un mélange de cétoles **20a** et **21a**. Tout effort pour séparer **20a** du mélange conduit inéluctablement à **21a**, et **20a** n'a jamais pu être isolé, bien qu'il puisse être décelé en CCM (\*).

**21a** peut être par ailleurs préparé par action du méthyl-lithium sur le diosphénol **26**. Sa structure découle de ses modes de formation et de la comparaison des propriétés spectroscopiques de **21a** et de son acétate **21b** avec celles des cétoles **27a** (15), **27b** (18) (tableau II) : DC rendu plus positif par le méthyle 3 $\alpha$  axial (dans un octant positif), forte liaison hydrogène en IR et effet d'écran anormal du système cétole sur le groupe méthyl 4 $\beta$  dans **21a** et **27b** (19).

Le cétole **21a** est lui-même susceptible de se réarranger en milieu alcalin (voir partie expérimentale), en donnant partiellement un isomère pour lequel il est difficile de distinguer entre les structures **28**, **29** ou **30**, sur la seule vue des propriétés spectroscopiques (tableau II). L'absence d'hydroxyle lié en IR paraît exclure la structure **30**, où le cycle A adopterait certainement une conformation *bateau* avec hydroxyle lié; la présence d'un groupe méthyle

(\*) Cette impossibilité d'isoler **20a** tient au fait qu'il migre plus lentement que **21a** en CCM. Au contraire **1** et **12a** migrent plus rapidement que **3a** et **14a** respectivement, ce qui facilite leur isolement.

TABLEAU II

Caractéristiques spectroscopiques des cétones,  
cétols et acétates en série diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestanique.

| Formule    | IR<br>$\nu_{\text{CO}}$ et $\nu_{\text{OH}}$ en $\text{cm}^{-1}$<br>(dans $\text{CCl}_4$ ) | UV (dans le dioxanne)             |                         | DC (dans le dioxanne)             |                               | RMN (dans $\text{CCl}_4$ )<br><br>signal du méthyle 4 $\beta$<br>en millionièmes |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|            |                                                                                            | $\lambda_{\text{max}}$ (m $\mu$ ) | $\epsilon_{\text{max}}$ | $\lambda_{\text{max}}$ (m $\mu$ ) | $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ |                                                                                  |
| <b>21a</b> | 1 710<br>3 505                                                                             | 285                               | 45                      | 287                               | + 3,06                        | 0,66                                                                             |
| <b>21b</b> | 1 725<br>1 755                                                                             |                                   |                         | 292                               | + 2,82                        | 0,77                                                                             |
| <b>27a</b> | 1 724                                                                                      | 299                               | 26                      | 296<br>305                        | + 1,56<br>+ 1,62              | 0,85                                                                             |
| <b>27b</b> | 1 717<br>3 495                                                                             | 282                               | 48                      | 289                               | + 1,32                        | 0,65                                                                             |
| <b>27c</b> | 1 730<br>1 747                                                                             | 293                               | 30                      | 299                               | + 1,55                        | 0,85                                                                             |
| <b>29</b>  | 1 715<br>3 626                                                                             |                                   |                         | 312                               | + 1,50                        |                                                                                  |

à champ élevé (39 Hz) paraît également exclure la structure **28**, et on peut retenir la structure **29** (avec le cycle A en conformation *bateau*) (5, 20, 21). La faible quantité de ce produit n'a pas permis une étude chimique.

#### Série de l'allobétulane.

L'un d'entre nous (S. H.) a décrit récemment (22) la séquence **31**  $\rightarrow$  **32**  $\rightarrow$  **33** dans la série de l'allobétulane. La configuration en C-2 de **33** était déduite de la comparaison du DC de **33** avec les DC des cétones épimères **34**. Il était toutefois souligné dans le mémoire en question que cette configuration était l'opposée de celle que l'on aurait attendu de la stéréochimie usuelle du réarrangement benzilique (23), c'est-à-dire que l'hydroxyacide aurait dû

être **35** et le cétole aurait dû être **36**. La preuve que la stéréochimie du réarrangement benzilique est bien normale dans la série très voisine du diméthyl-cholestane (*cf.* **26**) a été apportée récemment par deux d'entre nous (J. L. et I. T.) (2).

On pouvait donc se demander si le cétole auquel avait été attribuée la structure **33**, n'aurait pas plutôt la structure **37**. Cette structure résulterait d'un réarrangement benzilique normal de **31** en **35**; la transformation **35**  $\rightarrow$  **36**, par analogie avec la transformation **20b**  $\rightarrow$  **20a**, fournirait le cétole **36** qui se transposerait spontanément en **37**.

Une première preuve que le cétole précédemment isolé est effectivement **37** et non **33** résulte du spectre de RMN qui montre un pic correspondant à trois protons à 1,35 ppm (*cf.* le signal analogue de **21a** à 1,25 ppm) et ne présente pas de pic vers 2,0 ppm, dans la région où résonnent normalement les groupes  $\text{CH}_3 - \text{CO}$ .

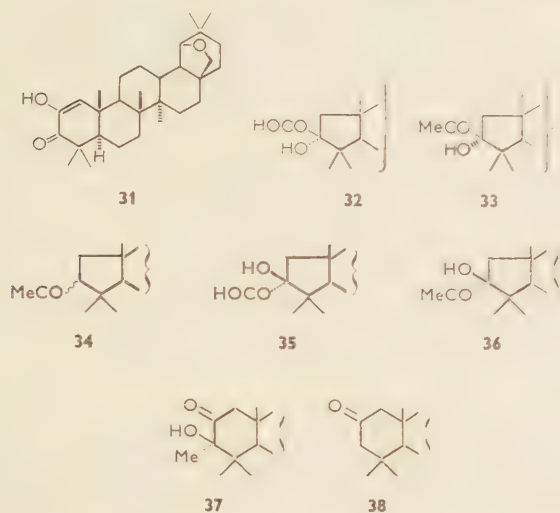
Les résultats rassemblés dans le tableau III confirment

TABLEAU III

Comparaison des propriétés spectroscopiques des cétones  
et cétoles des séries du diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestane et de l'allobétulane.

| Composé                                         | Formule    | DC (dans le dioxanne)       |                                | RMN (référence TMS)<br>Signal du groupe méthyle 4 $\beta$<br>(en millièmes) |          | Différence<br>(en millièmes) |
|-------------------------------------------------|------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------|
|                                                 |            | $\lambda_{\text{max}}$ (nm) | $\Delta \epsilon_{\text{max}}$ | Solvant                                                                     | Position |                              |
| Série du diméthyl-4,4 (5 $\alpha$ ) cholestane. |            |                             |                                |                                                                             |          |                              |
| 2-céto .....                                    | <b>27a</b> | 296                         | + 1,56                         | CCl <sub>4</sub>                                                            | 0,85     | — 0,19                       |
|                                                 |            | 305                         | + 1,62                         |                                                                             |          |                              |
| 2-céto; 3 $\beta$ OH; 3 $\alpha$ Me .....       | <b>21a</b> | 287                         | + 3,06                         | CCl <sub>4</sub>                                                            | 0,66     |                              |
| Série de l'allobétulane.                        |            |                             |                                |                                                                             |          |                              |
| 2-céto .....                                    | <b>38</b>  | 297                         | + 2,17                         | CDCl <sub>3</sub>                                                           | 0,88     | — 0,17                       |
|                                                 |            | 305                         | + 2,05                         |                                                                             |          |                              |
| 2-céto; 3 $\beta$ OH; 3 $\alpha$ Me .....       | <b>37</b>  | 287                         | + 3,79                         | CDCl <sub>3</sub>                                                           | 0,71     |                              |

la structure **37**. L'allobétulone-2 **38**, préparée par réduction du diosphénol **31** selon REUSCH et LE MAHIEU (24), présente comme prévu (15, 16) un effet Cotton fortement positif analogue à celui de la cétone **27a**. L'introduction en C-3 de **38** d'un hydroxyle  $\beta$  et d'un méthyle  $\alpha$  provoque



un changement du DC, qui est tout à fait parallèle à celui qui se produit pour la même transformation de **27a** (en **21a**). De même l'effet d'écran usuel (19) du système 2 céto-3 $\beta$  hydroxy sur le méthyle 4 $\beta$  se retrouve dans les deux séries (cf. tableau III) (\*).

L'ensemble de ces données spectroscopiques établit donc de façon raisonnable la structure du cétol **37**. Il découle de cette structure que la stéréochimie du réarrangement benzilique de **31** est normale.

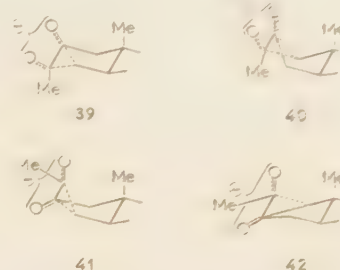
### Discussion.

Le réarrangement de **1** est le plus simple à discuter, et sera le premier à être examiné. Les données du tableau IV montrent que **3a** et **4a** sont interconvertibles dans les conditions de la réaction à chaud, mais très lentement (à froid il ne se passe rien; cf. partie expérimentale). Cette interconversion doit passer par l'intermédiaire de **1** et comme **3a** et **4a** sont plus stables que **1**, il est clair que les réactions **3a**  $\rightarrow$  **1** et **4a**  $\rightarrow$  **1** doivent être lentes (principe de la réversibilité microscopique).

Les états de transition menant de **1** à **3a** ou **4a** ont une conformation *quasi chaise* (cf. **39** pour **3a** par exemple). Les états de transition menant de **1** à **5a** ou **6** ont une conformation *quasi bateau* (cf. **40** pour **5a**) et doivent être moins stables que les précédents (26). Comme par ailleurs **5a** donne un rapport **3a/4a** (6, 7) très différent de celui de **1**, il n'y a pas de raison de penser que **5a** ou **6** se forment intermédiairement et les états de transition ont donc une conformation *quasi chaise*. Il en va de même évidemment pour **21a** qui se forme dans le milieu où est préparé **20a** (puisque l'on isole le diol **23**), et pour **37** qui se forme à partir de **36**.

Le cas de **2** est différent puisque **3a** et **4a**, qui sont les seuls produits, se forment à travers les états de transition *quasi bateau* (cf. **41** pour **3a**) alors que **5a** et **6** se forment

à travers des états de transition *quasi chaise* cf. **42** pour **5**. Toutefois, les états de transition *quasi chaise* sont moins



à cause des interactions diaxiales et en fait la conformation finale préfère adopter une conformation *bateau* cf. **5a**.

TALBEAU IV

Réarrangement des cétoles **1**, **2**, **4a** et **5a** en milieu alcalin

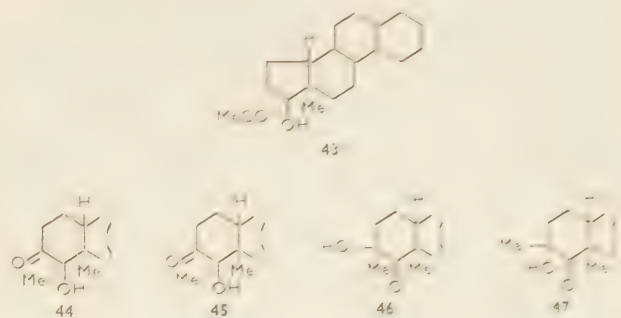
| Cétole de départ | Durée (h) | Température (°C) | Produits |    |               |       |
|------------------|-----------|------------------|----------|----|---------------|-------|
|                  |           |                  | 3a       | 4a | Rapport 3a/4a | 3a/5a |
| <b>1</b>         | 6 (*)     | 25               | 8        | 15 | 0.5           |       |
|                  | 110 (**)  | 25               | 20       | 74 | 0.27          |       |
|                  | 3         | 75               | 65       | 35 | 1.8           |       |
| <b>2</b>         | 2         | 75               | 56       | 44 | 1.3           |       |
| <b>4a</b>        | 24        | 75               | 20       | 80 | 0.25          |       |
| <b>5a</b>        | 24        | 75               | 87       | 13 | 6.7           |       |

(\*) Il reste 77 % de **1**.

(\*\*) Il reste 5 % de **1**.

Aussi semble-t-il préférable d'admettre que la réaction passe à travers un état de transition *quasi bateau* relativement peu encombré, que d'admettre la formation intermédiaire de **5a** ou de **6** à travers un état de transition *quasi chaise*, formation qui serait suivie d'une migration de méthyle.

Le tableau V montre que **14a** et **15a** sont interconvertibles assez lentement à chaud mais qu'ils ne le sont probablement pas à froid. Ici encore l'interconversion doit se faire par l'intermédiaire de **12a**.



(\*) Les signaux des groupes méthyles dans **37** et **38** sont attribués en utilisant les corrélations de LEHN et VYSTICIL (25).

Le réarrangement de **12a** est stéréospécifique mais donne des résultats très différents de ceux que l'on observe avec les hydroxy-17 $\alpha$  céto-20 stéroïdes **43**, malgré une parenté de structure évidente (26-28) (\*). En milieu alcalin, **43** fournit les cétoles **44** et **45** analogues à **18** et **19** à l'exclusion de **46** et **47**, analogues de **14a** et **15a** (**46** se forme cependant en présence d'un acide de Lewis).

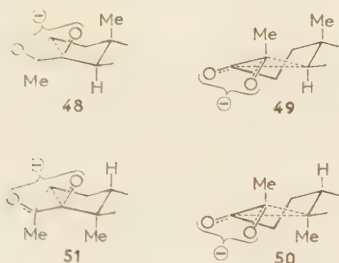
TABLEAU V

Réarrangement des cétoles **12a** et **15a** en milieu alcalin.

| Cétoles de départ | Temps (h) | Température °C | Produits Rdt % |                            |                                               |
|-------------------|-----------|----------------|----------------|----------------------------|-----------------------------------------------|
|                   |           |                | <b>14a</b>     | ( <b>15a</b> + <b>16</b> ) | Rapport <b>14a</b> ( <b>15a</b> + <b>16</b> ) |
| <b>12a</b>        | 2         | 25 (*)         | 3,5            | 9,5                        | 0,36                                          |
|                   | 180       | 25 (**)        | 27             | 48 + 20                    | 0,40                                          |
|                   | 3         | 75             | 51             | 35 + 14                    | 0,50                                          |
| <b>15a</b>        | 18        | 75             | 16             | 68 + 16                    | 0,19                                          |
|                   | 24        | 75             | 35             | 55 + 20                    | 0,33                                          |

(\*) Il reste 87 % de **12a**.(\*\*) Il reste 5 % de **12a**.

La différence entre les deux séries peut s'expliquer en considérant les états de transition possibles. Pour **12a**, la conformation des états de transition est la conformation *chaise* (par exemple **48** qui mène à **14a**). Un état de transition ayant la conformation *bateau* (par exemple **49** qui mènerait à **19**) est défavorisé par l'interaction diaxale entre groupes méthyles en C-4 et C-10, malgré l'effet électronique favorable (dans **49** un carbone secondaire migre; dans **48** un carbone primaire migre.)



Pour **43** l'état de transition adopte une conformation *bateau* (par exemple **50**, qui mène à **45**) plutôt qu'une conformation *chaise* (par exemple **51** qui mènerait à **46**). La comparaison de **51** et de **48** montre que **51** présente une interaction diaxiale entre groupes méthyles absente dans **48**. Par surcroît la comparaison de **50** et de **49** montre que **49** présente une interaction diaxale entre groupes méthyles absente dans **50** mais partiellement compensée par un groupe méthyle à la « proue » de la conformation

*bateau*. Enfin dans **51** un carbone primaire migre alors que dans **50** un carbone tertiaire migre.

La différence de comportement des deux séries résulte donc des facteurs suivants :

1° Les facteurs conformationnels : équilibre *chaise-bateau* et interaction diaxale de groupes méthyles. Ces facteurs œuvrent dans le même sens pour rendre **48** plus stable que **49**, mais dans des sens opposés pour rendre **50** moins instable vis-à-vis de **51**.

2° Le facteur électronique : classe de l'atome de carbone qui migre. Dans le couple d'états de transition **48-49** la différence d'aptitude migratrice entre un carbone primaire (**48**) et un carbone secondaire (**49**) n'est pas suffisante pour contrebalancer les facteurs conformationnels qui œuvrent dans le même sens. Dans le couple d'états de transition **51-50**, la différence d'aptitude migratrice entre un carbone primaire (**51**) et un carbone tertiaire (**50**) est plus marquée et l'emporte sur les facteurs conformationnels, qui œuvrent dans des sens opposés.

Ce travail a été rendu possible grâce à une bourse du CEA à l'un des auteurs (I. T.). Les auteurs tiennent à remercier M<sup>lles</sup> A. M. HENRY et M. MUNIER (Strasbourg) et MM. W. KLYNE (Londres) et G. SNATZKE (Bonn) qui ont enregistré une partie des spectres ainsi que M. B. REIBEL qui a aidé à la préparation des produits de départ.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Le procédé habituel d'isolement et la présentation des caractéristiques physiques des composés sont décrits dans les références (29) et (30). Sauf mention contraire, les dichroïsmes circulaires sont enregistrés dans le dioxanne, et les points de fusion sont pris sur platine chauffante, sous microscope. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyses du CNRS.

Les déplacements chimiques en RMN sont exprimés en millions par rapport au TMS. Les longueurs d'onde en UV et en DC sont exprimées en nm.

Dérivés de l'A-nor (5 $\alpha$ ) cholestane substitués en C-2 (J.L., I.T.).Réarrangement de l'acétyl-2 $\alpha$  A-nor (5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\beta$  **1** (3).

1) A une solution du cétole **1** (200 mg) dans l'éthanol (25 ml), on ajoute de l'hydroxyde de potassium (200 mg) et abandonne pendant 48 h. Après isolement de la manière habituelle, on chromatographie le mélange brut (180 mg) sur gel de silice et obtient un mélange des cétoles **1** et **3a** (60 mg), et le cétole **4a** (82 mg).

2) A une solution du cétole **1** (200 mg) dans l'éthanol bouillant (10 ml), on ajoute de l'hydroxyde de potassium (200 mg) et chauffe à reflux pendant 3 h. Après isolement de la manière habituelle, on sépare le mélange brut par CCM préparative, et obtient les cétoles **3a** (30 mg) et **4a** (101 mg).

Méthyl-3 $\alpha$  hydroxy-3 $\beta$  (5 $\alpha$ ) cholestanone-2 **3a**.

On la recristallise dans l'éthanol  
F = 130,5-131 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 88° (c = 0,65).

Analyse C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>: Calc. % : C 80,71 H 11,61  
Tr. : 80,41 11,50.

RMN: 3 H à 1,3; 1 H à 3,62.

UV: hexane:  $\lambda_{\max}$ : 282,5 ( $\epsilon$  = 41); épaulement à 297,5; dioxanne:  $\lambda_{\max}$  = 285,5 ( $\epsilon$  = 48); éthanol:  $\lambda_{\max}$  = 285,5 ( $\epsilon$  = 39).

(\*) Pour faciliter la comparaison des deux séries, les formules indiquées pour les hydroxy-17 $\alpha$  céto-20 stéroïdes sont en réalité celles des énantiomères des produits naturels.

DC (dioxanne;  $c = 0,11$ ): 0 (326); + 4,89 (289) maximum; ( $\Gamma = 36$ ); + 0,68 (256) fin de courbe; (éthanol;  $c = 0,12$ ): 0 (324); + 4,62 (288) maximum; ( $\Gamma = 38$ ); + 0,21 (249) fin de courbe.

**Acétate 3 b**: On l'obtient par traitement du cétole **3 a** avec le chlorure d'acétyle dans la N-diméthylaniline et recristallisation dans l'éthanol.

F = 150-1515 °C;  $[\alpha]_D = 84^\circ$  ( $c = 1,1$ ).

DC ( $c = 0,13$ ): 0 (330); + 4,44 (292) maximum; ( $\Gamma = 40$ ); + 0,1 (247) fin de courbe.

On laisse en contact pendant 192 h à 25 °C une solution du cétole **3 a** (20 mg) dans l'éthanol (2 ml) avec une solution d'hydroxyde de potassium (20 mg) dans l'éthanol (20 ml). Le traitement habituel fournit un cétole ayant le même  $R_F$  en CCM répétée et le même spectre IR que **3 a**.

#### Méthyl-3 $\beta$ hydroxy-3 $\alpha$ (5 $\alpha$ ) cholestanone-2 **4 a**.

On la recristallise dans l'éthanol.

F = 197-199 °C;  $[\alpha]_D = + 84^\circ$  ( $c = 0,75$ ).

Analyse  $C_{28}H_{48}O_2$ : Calc. %: C 80,71 H 11,61  
Tr. : 80,36 11,27.

UV: hexane:  $\lambda_{max} = 302,5$  ( $\epsilon = 15$ ); dioxanne:  $\lambda_{max} = 303,5$  ( $\epsilon = 32$ ); éthanol:  $\lambda_{max} = 301$  ( $\epsilon = 50$ ).

DC: (dioxanne;  $c = 0,16$ ): 0 (340); + 2,55 (310); maximum ( $\Gamma = 40$ ); + 0,31 (270) fin de courbe; (éthanol;  $c = 0,1$ ): 0 (334); + 2,96 (303); maximum ( $\Gamma = 38$ ); + 0,06 (254) fin de courbe. RMN: 3 H à 1,21.

**Acétate 4 b**: on l'obtient par traitement du cétole **4 a** avec le chlorure d'acétyle dans la N-diméthylaniline et recristallisation dans l'éthanol.

F = 143,5-145 °C;  $[\alpha]_D = + 53^\circ$  ( $c = 0,5$ ).

DC ( $c = 0,14$ ): 0 (330) + 2,26 (294) maximum; ( $\Gamma = 42$ ); 0 (237) fin de courbe.

On laisse en contact pendant 192 h à 25 °C une solution du cétole **4 a** (20 mg) dans l'éthanol (2 ml) avec une solution d'hydroxyde de potassium (20 mg) dans l'éthanol (2 ml). Le traitement habituel donne un cétole ayant même  $R_F$  en CCM répétée et même spectre IR que **4 a**.

On chauffe à reflux sous azote pendant 24 h une solution du cétole **4 a** (35 mg) dans l'hydroxyde de potassium alcoolique (à 2,6 M; 5 ml). Après traitement habituel, le produit brut est fractionné en CCM et fournit le cétole **3 a** (7 mg) et le cétole **4 a** (28 mg), identifiés par leur  $R_F$  en CCM et leurs spectres IR.

#### Méthyl-3(5 $\alpha$ ) cholestène-3 one-2 **7**.

A une solution du cétole **4 a** (60 mg) dans la pyridine (3 ml) on ajoute une solution de chlorure de thionyle (0,2 ml) dans la pyridine (1 ml), en refroidissant et en agitant. Après isolement de la façon habituelle, on purifie la cétone **7** brute par CCM préparative.

F = 173-175 °C;  $[\alpha]_D = + 57^\circ$  ( $c = 0,15$ ).

Analyse  $C_{28}H_{48}O$ : Calc. %: C 84,35 H 11,63  
Tr. : 84,37 11,83

IR: 3 020, 1 675 et 1 650  $cm^{-1}$ .

UV: (éthanol):  $\lambda_{max} = 242$  ( $\epsilon = 8 500$ ).

#### Méthyl-2 $\alpha$ hydroxy-2 $\beta$ (5 $\alpha$ ) cholestanone-3 **5 a**.

A une solution de méthyl lithium, préparée par action d'iode de méthyle (0,5 ml) sur du lithium (500 mg) dans l'éther anhydre (25 ml), on ajoute à froid et d'un seul coup, une solution de diosphénol **7** (800 mg) dans l'éther anhydre (20 ml). Après 15 mn de contact, on isole de la manière habituelle et recristallise dans l'éthanol deux fois. On obtient ainsi le cétole **5 a** (270 mg). Les eaux-mères, fractionnées par CCM préparative, donnent, après recristallisation, un lot additionnel de cétole **5 a** (250 mg).

F (instantané) = 185 °C;  $[\alpha]_D = + 44^\circ$  ( $c = 0,27$ ).

Analyse  $C_{28}H_{48}O_2$ : Calc. %: C 80,71 H 11,61  
Tr. : 80,74 11,81

IR ( $CCl_4$ ) = 3 604, 3 514, 1 710 et 1 405  $cm^{-1}$ .

UV: hexane:  $\lambda_{max} = 271$  ( $\epsilon = 150$ ); dioxanne:  $\lambda_{max} = 278,5$  ( $\epsilon = 60$ ), épaulement à 302,5; éthanol:  $\lambda_{max} = 279$  ( $\epsilon = 54$ ), épaulement à 299.

DC (hexane;  $c = 0,12$ ): 0 (336); + 0,27 (320) maximum ( $\Gamma = 16$ ); 0 (311); - 1,17 (286) minimum ( $\Gamma = 33$ ); 0 (230); (dioxanne;  $c = 0,16$ ); 0 (334); + 1,24 (308) maximum ( $\Gamma = 32$ ); 0 (275); (éthanol;  $c = 0,12$ ); 0 (336) + 1,58 (303) maximum ( $\Gamma = 36$ ) 0 (266).

**Acétate 5 b**: on l'obtient par traitement du cétole **5 a** avec le chlorure d'acétyle dans la N-diméthylaniline et recristallisation dans l'éthanol: F = 163-165 °C;  $[\alpha]_D = + 8^\circ$  ( $c = 0,16$ ).

Analyse  $C_{30}H_{50}O_3$ : Calc. %: C 78,55 H 10,99  
Tr. : 78,34 10,89

UV: hexane:  $\lambda_{max} = 290$  ( $\epsilon = 30$ ); dioxanne:  $\lambda_{max} = 289$  ( $\epsilon = 39$ ); éthanol:  $\lambda_{max} = 285,5$  ( $\epsilon = 45$ ).

DC ( $c = 0,12$ ), dans le dioxanne, il n'y a aucun D.C. mesurable. RMN.

On chauffe sous azote pendant 24 h une solution du cétole **4 a** (80 mg) dans l'éthanol (15 ml) avec de l'hydroxyde de potassium (100 mg). Après traitement habituel, on fractionne le produit brut (75 mg) par CCM et obtient les cétoles **3 a** (54 mg) et **4 a** (8 mg) identifiés par leurs points de fusion, leurs points de fusion de mélange et leurs spectres IR.

#### Méthyl-2(5 $\alpha$ ) cholestène-1 one-3 **8**.

A une solution de cétole **5 a** (100 mg) dans la pyridine (3 ml), on ajoute une solution de chlorure de thionyle (0,2 ml) dans la pyridine (1 ml) en refroidissant et en agitant. Après isolement de la manière habituelle, on fractionne le produit brut (88 mg) par CCM préparative. On obtient ainsi la cétone **8** (65 mg) que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 75-76,5 °C;  $[\alpha]_D = + 59^\circ$  ( $c = 0,26$ ).

[Litt. (5): F = 73-74 °C;  $[\alpha]_D = + 62^\circ$ ; (6): F = 75-76 °C].

UV: éthanol:  $\lambda_{max} = 241$  ( $\epsilon = 10,400$ ).

[Litt. (5) 241 ( $\epsilon = 10 500$ ); (6) 240 ( $\epsilon = 9 300$ )].

DC: ( $c = 0,11$ ): 0 (390); - 1,01 (353,5); - 1,06 (342) minimum ( $\Gamma = 42$ ); - 0,77 (329); - 0,37 (316); 0 (264).

RMN: 3 H à 1,66; 1 H à 6,70.

#### Réarrangements de l'acétyle-2 $\beta$ A-nor(5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\alpha$ **2**.

On chauffe à reflux sous azote pendant 2 h une solution du cétole **2** (100 mg) dans l'éthanol (15 ml) avec l'hydroxyde de potassium (100 mg). Après traitement habituel, on fractionne le produit brut par CCM. On obtient les cétoles **3 a** (30 mg) et **4 a** (24 mg), caractérisés par leurs points de fusion, leurs points de fusion de mélange et leurs spectres IR.

#### Dérivés de l'A-nor(5 $\alpha$ ) cholestane substitués en C-3 (J.L., I.T.)

#### Acétyle-3 $\alpha$ A-nor(5 $\alpha$ ) cholestanol-3 $\beta$ **12 a**.

A une solution de méthyl-lithium, préparée par action d'iode de méthyle (1,5 ml) sur du lithium (250 mg) dans l'éther anhydre (10 ml), on ajoute une solution de l'acide **2 c** (500 mg) (1) dans l'éther (10 ml), et on chauffe à reflux 1 h. Après isolement de la manière habituelle, on fractionne le mélange brut (560 mg) par chromatographie rapide sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 95-5 élue d'abord le cétole **12 a** (310 mg) puis le cétole **14 a** (30 mg). Le mélange éther de pétrole-éther 45-55 élue le diol **13**.

Le cétole **14 a** est recristallisé dans l'éthanol et identifié à un échantillon authentique (*vide infra*) par son point de fusion ( $F = 127-128$  °C), son point de fusion de mélange ( $F = 127-128$  °C) et son spectre IR. Le diol **13** est identifié à un échantillon authentique (2) par son point de fusion, son point de fusion de mélange et son spectre IR.

Le cétole **12 a** est recristallisé dans l'éthanol.

F = 157-158 °C;  $[\alpha]_D = + 93^\circ$  ( $c = 0,69$ ).

Analyse  $C_{28}H_{48}O_2$ : Calc. %: C 80,71 H 11,61  
Tr. : 80,68 11,49

UV hexane:  $\lambda_{\max} = 277$  ( $\epsilon = 58$ ); dioxanne:  $\lambda_{\max} = 279$  ( $\epsilon = 70$ );  
éthanol:  $\lambda_{\max} = 280$  ( $\epsilon = 52$ ).

DC ( $c = 0,11$ ): 0 (314); + 3,51 (278) maximum ( $\Gamma = 36$ );  
+ 0,06 (234) fin de courbe.

RMN: 3 H à 2,12; 1 H à 3,70.

Acétate **12 b**: On l'obtient par traitement de **12 a** avec le chlorure d'acétyle dans la N-diméthylaniline et recristallisation dans l'éthanol.

F = 130-131 °C;  $[\alpha]_D = + 57^\circ$  ( $c = 0,47$ ).

Analyse  $C_{30}H_{50}O_3$ : Calc. %: C 78,55 H 10,99  
Tr. : 78,48 10,96.

UV dioxanne:  $\lambda_{\max} = 281$  ( $\epsilon = 60$ ).

DC ( $c = 0,12$ ): 0 (318); + 0,97 (286) maximum; ( $\Gamma = 40$ );  
+ 0,3 (262) fin de courbe.

#### Réarrangement de l'acétyl-3 $\alpha$ A-nor(5 $\alpha$ ) cholestanol-3 $\beta$ **12 a**.

1) A une solution de cétol **12 a** (150 mg) dans l'éthanol (25 ml), on ajoute de l'hydroxyde de potassium (200 mg) et abandonne à température ordinaire pendant 180 h. Après isolement de la manière habituelle le produit brut (147 mg) est fractionné par CCM préparative. On obtient ainsi les cétoles **14 a** (41 mg), **15 a** (73 mg) et **16** (29 mg).

2) A une solution du cétol **12 a** (300 mg) dans l'éthanol bouillant (25 ml), on ajoute de l'hydroxyde de potassium (250 mg) et chauffe à reflux sous azote pendant 3 h. Après isolement et fractionnement comme ci-dessus, on obtient les cétoles **14 a** (126 mg), **15 a** (87 mg) et **16** (35 mg).

3) On laisse séjourner 24 h sur une colonne de gel de silice (15 g) le cétol **12 a**; le mélange éther de pétrole-éther 95-5 élue le cétol **14 a** pur qui est recristallisé dans l'éthanol et identifié par son point de fusion (F = 125-127 °C), son point de fusion de mélange (125-128 °C) et son spectre IR.

#### Méthyl-3 $\alpha$ hydroxy-3 $\beta$ (5 $\alpha$ ) cholestanone-4 **14 a**.

On la recristallise dans l'éthanol.

F = 127,5-128 °C;  $[\alpha]_D = + 1^\circ$  ( $c = 0,25$ ).

Analyse  $C_{28}H_{48}O_2$ : Calc. %: C 80,71 H 11,61  
Tr. : 80,96 11,56.

UV hexane:  $\lambda_{\max} = 281$  ( $\epsilon = 87$ ); (dioxanne):  $\lambda_{\max} = 286$  ( $\epsilon = 50$ );  
(éthanol):  $\lambda_{\max} = 285,5$  ( $\epsilon = 55$ ).

DC ( $c = 0,13$ ): 0 (327); - 4,73 (287) minimum ( $\Gamma = 36$ );  
- 0,75 (254) fin de courbe.

RMN: 3 H à 1,31 1 H à 3,75.

Acétate **14 b**: on l'obtient par traitement du cétol **12 a** avec le chlorure d'acétyle dans la N-diméthylaniline et recristallisation dans l'éthanol.

F = 181,5-182,5 °C;  $[\alpha]_D = - 4^\circ$  ( $c = 0,47$ ).

Analyse  $C_{30}H_{50}O_3$ : Calc. %: C 78,55 H 10,99  
Tr. : 68,44 10,98.

UV (hexane)  $\lambda_{\max} = 284$  ( $\epsilon = 84$ ).

DC ( $c = 0,09$ ) = 0 (322); - 4,08 (297); - 4,23 (289) minimum  
( $\Gamma = 38$ ); - 0,15 (242) fin de courbe.

RMN: 3 H à 1,46; 3 H à 1,99.

On laisse en contact pendant 192 h à 25 °C, une solution du cétol **14 a** (20 mg) dans l'éthanol (2 ml) avec une solution d'hydroxyde de potassium (20 mg) dans l'éthanol (2 ml). Le traitement habituel fournit un cétol ayant même  $R_F$  en CCM répétée et même spectre IR que le cétol **14 a**.

#### Méthyl-3 $\beta$ hydroxy-3 $\alpha$ (5 $\alpha$ ) cholestanone-4 **15 a**.

On la recristallise dans l'éthanol.

F = 199-202 °C;  $[\alpha]_D = + 3^\circ$  ( $c = 0,44$ ).

Analyse  $C_{28}H_{48}O_2$ : Calc. %: C 80,71 H 11,61  
Tr. : 80,34 11,61.

UV (hexane) =  $\lambda_{\max} = 300$  ( $\epsilon = 22$ ); (dioxanne)  $\lambda_{\max} = 301$   
( $\epsilon = 42$ ); (éthanol):  $\lambda_{\max} = 303$  ( $\epsilon = 49$ ).

DC ( $c = 1,06$ ): O (340); - 2,29 (308) minimum; ( $\Gamma = 42$ );  
- 2,23 (302); - 2,17 (299); - 0,12 (255) fin de courbe.

RMN: 3 H à 1,26.

Acétate **15 b**: on l'obtient par traitement du cétol **15 a** avec le chlorure d'acétyle dans la N-diméthylaniline et recristallisation dans l'éthanol.

F = 145,5-147 °C;  $[\alpha]_D = + 1^\circ$  ( $c = 0,85$ ).

Analyse  $C_{30}H_{50}O_3$ : Calc. %: C 78,55 H 10,99  
Tr. : 79,31 10,76

UV (dioxanne):  $\lambda_{\max} = 291$  ( $\epsilon = 72$ ).

DC ( $c = 0,11$ ) = 0 (331); - 1,90 (294) minimum; ( $\Gamma = 40$ );  
- 0,09 (240) fin de courbe.

On laisse en contact pendant 200 h à 25 °C, une solution du cétol **15 a** (20 mg) dans l'éthanol (2 ml) avec une solution d'hydroxyde de potassium (20 mg) dans l'éthanol (2 ml). Après traitement habituel on obtient un cétol, ayant même  $R_F$  en CCM répétée et même spectre IR que **15 a**.

On chauffe à reflux sous azote, pendant 18 h, une solution du cétol **15 a** (25 mg) dans l'éthanol (10 ml) avec de l'hydroxyde de potassium (25 mg). Après traitement habituel, on fractionne le produit brut en CCM et obtient les cétoles **14 a** (3 mg), **15 a** (13 mg) et **16** (3 mg), identifiés par leur  $R_F$  en CCM répétées et leurs spectres IR.

#### Méthyl-3 $\beta$ hydroxy-3 $\beta$ (5 $\beta$ ) cholestanone-4 **16**.

On la recristallise dans l'éthanol.

F = 98-100 °C.

En raison des faibles quantités obtenues, il n'a pas été possible de préparer un échantillon pour microanalyse.

DC ( $c = 0,14$ ): 0 (336); + 2,52 (292) maximum ( $\Gamma = 36$ );  
+ 0,13 (252) fin de courbe.

#### Méthyl-3(5 $\alpha$ ) cholestène-2 one-4 **17**.

1) A une solution refroidie à 0 °C du cétol **15 a** (15 mg) dans la pyridine (1 ml), on ajoute une solution de chlorure de thionyle (0,1 ml) dans la pyridine (1 ml). On agite pendant 10 mn, puis on isole de la manière habituelle. La cétone **17** est recristallisée dans l'éthanol et est identifiée à un échantillon authentique (13) par son point de fusion (F = 152-153 °C), son point de fusion de mélange (F = 152-153 °C) et son spectre IR.

2) A une solution du cétol **14 a** (30 mg) dans l'acide acétique (5 ml) on ajoute de l'acide perchlorique (à 65 %; 0,5 ml) et chauffe sous azote pendant 30 mn. Après extraction de la manière habituelle, on obtient la cétone **17**, qui est identifiée à un échantillon authentique (13) comme précédemment.

Dérivés du diméthyl-3,3 A-nor(5 $\alpha$ ) cholestane (J.L., I.T.).

#### Hydroxy-3 $\beta$ triméthyl-3 $\alpha$ 4,4(5 $\alpha$ ) cholestanone-2 **21 a**.

1) A une solution de méthyl-lithium, préparée par action d'iode de méthyle (1,5 ml) sur du lithium (400 mg) dans l'éther anhydre (15 ml), on ajoute une solution de diosphénol **26** (200 mg) dans l'éther anhydre (10 ml), chauffe à reflux pendant 4 h 30, puis laisse reposer pendant une nuit. Après isolement de la manière habituelle, on obtient un produit brut (185 mg) que l'on fractionne par CCM préparative. L'élution de la bande principale fournit le cétol **21 a**.

2) A une solution de méthyl-lithium, préparée par action d'iode de méthyle (4 ml) sur du lithium (800 mg) dans l'éther anhydre (30 ml) on ajoute une solution de l'hydroxyacide **20 b** (1,5 g) (2) dans l'éther anhydre (50 ml) et chauffe à reflux pendant 1 h. Après isolement de la façon habituelle, le produit brut (1,6 g) est rapidement chromatographié sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 95-5, élue le cétol **21 a** (500 mg), puis un mélange des cétoles **20 a** et **21 a** (300 mg): une tentative de fractionnement de ce mélange par CCM préparative donne uniquement le cétol **21 a**. Le mélange éther de pétrole-éther 92-8 élue le mélange des diols **22** et **23**. Le cétol **21 a** est recristallisé dans l'éthanol.

F = 152-153 °C;  $[\alpha]_D = + 35^\circ$  ( $c = 0,7$ ).

Analyse  $C_{30}H_{52}O_2$ : Calc. %: C 81,02 H 11,79  
Tr. : 81,31 11,88

UV (hexane) = 283 ( $\epsilon = 48$ ); épaulement à 290 et 298,5 (dioxanne) = 285,5 ( $\epsilon = 45$ ); (éthanol) = 282,5 ( $\epsilon = 55$ ).  
DC ( $c = 0,09$ ): 0 (320); + 3,06 (287) maximum; ( $\Gamma = 36$ ): 0 (328).

Acétate **21 b**: on l'obtient par traitement du cétole **21 a** avec le chlorure d'acétyle dans la N-diméthylaniline et recristallisation dans l'éthanol.

F = 206-208 °C;  $[\alpha]_D = + 67^\circ$  ( $c = 0,48$ ).

Analyse  $C_{32}H_{54}O_3$ : Calc. %: C 78,96 H 11,18  
Tr. : 79,02 11,24.

DC ( $c = 0,17$ ); 0 (325); + 2,84 (298) maximum; ( $\Gamma = 39$ ); + 2,82 (292); + 0,12 (250) fin de courbe.  
RMN: 3 H à 2,30.

(Hydroxy-isopropyl)-2 $\alpha$  diméthyl-3,3 A-nor(5 $\alpha$ ) cholestanol-2 $\beta$  **22**.

On l'obtient par recristallisations répétées dans l'éthanol, du mélange de diols obtenus précédemment.

F = 110-111,5 °C;  $[\alpha]_D = + 29^\circ$  ( $c = 0,28$ ).

Analyse  $C_{31}H_{56}O_2$ : Calc. %: C 80,80 H 12,25  
Tr. : 80,23 12,25.

IR ( $CCl_4$ ) = 3 630 et 3 580  $cm^{-1}$ .  
RMN: 6 H à 1,32.

Diméthyl-3,3 A-nor(5 $\alpha$ ) cholestanone-2 **24**.

A une solution du mélange brut des deux diols **22** et **23** (100 mg) dans l'éthanol (10 ml), on ajoute une solution d'acide métapériodique (100 mg) dans l'eau (2 ml). Après 1 h on extrait de la manière habituelle et fractionne le produit brut (85 mg) par CCM préparative. L'élution de la bande principale fournit la cétone **24** (50 mg), qui est recristallisée dans l'éthanol et est identifiée à un échantillon authentique (2) par son point de fusion (F = 126-128 °C), son point de fusion de mélange (F = 127-131 °C) et son spectre IR. L'élution de la bande secondaire donne la dione **25** (22 mg), présentant des bandes IR à 1 710, 1 700 et 1 355  $cm^{-1}$ . La faible quantité de produit obtenu n'a pas permis de préparer un échantillon pour la microanalyse.

Hydroxy-2 $\alpha$  triméthyl-2 $\beta$ ,4,4(5 $\alpha$ ) cholestanone-3 **29**.

A une solution de méthyl lithium, préparée par action d'iode de méthyle (0,5 ml) sur du lithium (0,5 g) dans l'éther anhydre (15 ml) on ajoute une solution de l'acide **20 b** (1 g) dans l'éther anhydre (50 ml) et on chauffe une heure à reflux. Après isolement de la façon habituelle on obtient un produit brut (1 g) contenant le cétole **21 a** (contrôle par CCM).

A une solution d'hydroxyde de potassium (250 mg) dans l'éthanol (30 ml) on ajoute une partie du produit brut précédent (400 mg) et on suit la réaction en CCM. Après 192 h, on isole de la façon habituelle. Le brut est repris dans le chloroforme qui ne dissout pratiquement pas l'acide **20 b** (300 mg). La partie soluble est séparée par CCM préparative. On obtient ainsi l'acide **20 b** (8 mg), le cétole **21 a** (38 mg), le diol **22** (30 mg) et le cétole **29** (24 mg) que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 151-153 °C.

La faible quantité de ce produit n'a pas permis d'en faire l'analyse élémentaire.

RMN: 3 H à 1,15; 3 H à 0,66; 3 H à 0,64.

DC ( $c = 0,24$ ): 0 (336); + 1,07 (322); + 1,50 (312) maximum ( $\Gamma = 36$ ); + 1,38 (303); 0 (262).

Étude semi-quantitative du réarrangement alcalin des cétoles **1** et **12 a**.

L'étude a été effectuée à 25 °C ( $\pm 0,3$  °C) en employant une solution d'hydroxyde de potassium à 26 % dans l'éthanol (10 ml) qui est rapidement mélangée à une solution dans l'éthanol (20 ml) du cétole **1** (100 mg) ou du cétole **12 a** (150 mg). Le traitement habituel, suivi d'une CCM permet de séparer les cétoles. Pour le cétole **1** les proportions de **1** et de **3 a** sont déterminées par RMN, en tenant compte de ce que, dans les conditions de séparation précédentes, 15 % de **1** se transforme en **3 a** et de ce que les signaux des groupes méthyles C-18 se trouvent à 0,63 ppm pour **1** et 0,66 ppm pour **3 a**.

a) Réarrangement de **1**.

| Temps en h | <b>1</b> |        | <b>3 a</b> |         | <b>4 a</b> |    |
|------------|----------|--------|------------|---------|------------|----|
|            | mg       | %      | mg         | %       | mg         | %  |
| 6          | 72       | 77     | 7          | 8       | 14         | 15 |
| 18,2       | 55       | 62     | 6          | 7       | 27         | 31 |
| 40         | 32       | 35     | 13         | 14      | 46         | 51 |
| 110        | (*)      | 5 (**) | (*)        | 20 (**) | 68         | 74 |

(\*) Poids total de **1** et de **3 a**: 24 mg; le dosage par RMN n'a pu être effectué sur cette quantité.

(\*\*) Valeurs déterminées par extrapolation.

b) Réarrangement de **12 a**.

| Temps en h | <b>12 a</b> |    | <b>14 a</b> |    | <b>15 a</b> |    | <b>16</b> |    |
|------------|-------------|----|-------------|----|-------------|----|-----------|----|
|            | mg          | %  | mg          | %  | mg          | %  | mg        | %  |
| 2          | 129         | 87 | 5           | 4  | 14          | 9  | —         | —  |
| 6,25       | 115         | 85 | 6           | 4  | 12          | 9  | 3         | 2  |
| 18         | 110         | 69 | 16          | 10 | 24          | 15 | 9         | 6  |
| 96         | 34          | 21 | 40          | 24 | 67          | 41 | 23        | 14 |
| 180        | 8           | 5  | 41          | 27 | 73          | 49 | 29        | 19 |

Dérivés de l'allobétulane (S.H.).

Allobétulane-2 [époxy-19 $\beta$ : 28(18 $\alpha$ ) oléanone-2] **38**.

On chauffe à reflux pendant 2 h une solution de diosphénol **31** (3,0 g) (**22**) dans un mélange d'acide acétique (100 ml) et d'acide iodhydrique ( $d = 1,50$ ; 30 ml). Après isolement de la façon habituelle le produit brut (dont le CCM montre qu'il est composé de 5 constituants) est chromatographié sur alumine neutre (90 g; activité 2).

L'hexane élue d'abord une fraction (F = 215-225 °C) qui n'a pas été autrement caractérisée, puis une fraction (F = 233-236 °C) qui est recristallisée dans l'acétate d'éthyle, puis dans le mélange éthanol-chloroforme.

F = 240-241 °C.

Analyse  $C_{30}H_{48}O_2$ : Calc. %: C 81,76 H 10,98  
Tr. : 81,66 10,95.

IR: 1 710  $cm^{-1}$ .

DC: 0 (330); + 1,14 (316); + 2,06 (305); + 2,17 (297) maximum ( $\Gamma = 37$ ); + 1,82 (290); 0 (240).

Dispersion rotatoire dans le méthanol: + 590° (400); + 4150° (312) maximum; — 3160° (270); — 1430 °C: (213).

Oxime: On la prépare dans la pyridine et on la recristallise dans le mélange méthanol-chlorure de méthylène.

F = 299 °C (décomp.).

Analyse  $C_{30}H_{49}NO_2$ : Calc. %: C 79,07 H 10,84 N 3,07  
Tr. : 79,07 10,97 3,20.

#### BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. LEVISALLES et I. TRATCHENKO, *Bull. Soc. chim.* 1966, p. 1287.
- (2) J. LEVISALLES et I. TRATCHENKO, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3125.
- (3) J. LEVISALLES et I. TRATCHENKO, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3131.

4. Y. MAYER et Y. SANDERSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 254.
5. C. DIERASSI, N. FINCH, R. C. COMBSON et C. W. BIRD, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 3455.
6. W. G. DAUBEN, E. J. BLAND, J. J. et K. A. MULLY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, **78**, 5732.
7. R. F. BURGER, *Bull. Soc. Chim. Ind.*, 1961, **44**, 1350.
8. J. C. JACQUESY, R. JACQUESY, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. Chim.*, 1964, p. 2224.
9. K. TORI et K. AONO, *Ann. Roy. Soc. Chem. Ser. 2A*, 1964, **14**, 155.
10. J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. Chim.*, 1965, 1558.
11. W. MOFFITT, E. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ et W. K. YIP et C. DIERASSI, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 6013.
12. J. LEVISALLES et J. P. PETE, *Bull. Soc. Chim.*, sous presse.
13. M. GORODETSKY et Y. MAYER, *Tetrahedron Letters*, 1964, p. 227.
14. B. B. DEWBURST, J. S. F. HOLLER, A. LARACHE-COMBIER, M. R. G. LEHRING, J. LEVISALLES et J. P. PETE, *Bull. Soc. Chim.*, 1964, p. 2259.
15. A. LARACHE-COMBIER et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. Chim.*, 1964, p. 2256.
16. B. LACOURIE et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. Chim.*, 1964, p. 2245.
17. B. LACOURIE et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. Chim.*, 1965, p. 2602.
18. A. LARACHE-COMBIER, B. LACOURIE et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. Chim.*, 1966, p. 897.
19. F. HERBERT, A. LARACHE-COMBIER, B. LACOURIE et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. Chim.*, 1966, p. 982.
20. C. DIERASSI, N. FINCH et R. MAULI, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, **91**, 1987.
21. R. MAULI, H. J. RINGOLD et C. DIERASSI, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 2494.
22. S. HUNCEK, *Chem. Ber.*, 1963, **96**, 1837.
23. N. L. WENDLER et D. TAYLOR, *Chem. and Ind.*, 1958, p. 44.
24. N. L. WENDLER, D. TAYLOR et R. P. GRAYSON, *Tetrahedron*, 1959, **7**, 103.
25. A. GORDON et N. KUNDA, *Chem. and Ind.*, 1958, p. 1022.
26. W. REISCH et R. LO. MARTEL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 3005.
27. J. M. LEHN et A. VASTRIL, *Tetrahedron*, 1963, **19**, 1755.
28. I. HILKOWITZ FELKIN, *Bull. Soc. Chim.*, 1956, p. 1845.
29. D. K. F. KUNDA, S. DORRNER, M. S. HOFFER, T. H. KUPCHENKO, F. HERBERT et G. ROBERTS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, **77**, 5085.
30. I. HILKOWITZ FELKIN et A. SKOROK, *Bull. Soc. Chim.*, 1962, p. 742.
31. J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. Chim.*, 1962, p. 1865.
32. A. LARACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. Chim.*, 1963, p. 1689.

---

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*  
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 3<sup>e</sup> trimestre 1967.  
Masson et C<sup>ie</sup> éditeurs, Paris.

---





